

**UJI EFEK TERATOGENIK JUS BUAH NANGKA MATANG (*Artocarpus heterophyllus*) TERHADAP TERJADINYA MALFORMASI STUKTUR TUBUH PADA JANIN TIKUS (*Rattus norvegicus strain wistar*)**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



**Oleh:**

**Chori Mahanani Jatmiko**

**NIM 145070601111044**

**PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2018**

## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul .....	i
Halaman Persetujuan Ujian .....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Halaman Abstrak .....	v
Halaman <i>Abstract</i> .....	vi
Daftar Isi .....	vii
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar .....	x
Daftar Singkatan .....	xi
 <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
 <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Taksonomi Nangka .....	5
2.1.1 Deskripsi Nangka.....	5
2.1.2 Kematangan Buah Nangka .....	7
2.1.3 Kandungan Gizi Buah Nangka .....	7
2.2 Alkohol.....	8
2.3 Kandungan Alkohol dalam Nangka.....	10
2.4 Malformasi .....	11
2.4.1 Klasifikasi Malformasi.....	13
2.4.2 Faktor Penyebab Malformasi .....	14
2.4.3 Jenis Malformasi Stuktur Tubuh .....	15
2.4.4 Jenis Malformasi Stuktur Tubuh pada Tikus .....	20
2.4.5 Obat-obatan yang Bersifat Teratogen .....	22
2.4.6 Faktor Pemicu Teratogenik .....	23
2.4.7 Uji Teratogenik .....	24
2.5 Klasifikasi Tikus Putih.....	24
2.5.1 Siklus Reproduksi pada Tikus .....	25
2.5.2 Periode Perkembangan Janin Tikus .....	28
 <b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	32
3.2 Hipotesis Penelitian .....	33
 <b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	34
4.2 Sampel Penelitian .....	34

4.2.1 Kriteria Inklusi -----	35
4.2.2 Kriteria Eksklusi -----	35
4.3 Variabel Penelitian -----	36
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian -----	36
4.5 Bahan dan Alat Penelitian -----	36
4.5.1 Bahan Penelitian -----	36
4.5.2 Alat Penelitian -----	36
4.6 Definisi Operasional -----	37
4.7 Prosedur Penelitian -----	39
4.7.1 Adaptasi Hewan Coba -----	39
4.7.2 Perawatan Tikus -----	39
4.7.3 Penghamilan Tikus -----	40
4.7.4 Pembuatan Jus Buah Nangka Matang -----	41
4.7.5 Pemberian Jus Buah Nangka Matang pada Tikus -----	41
4.7.6 Penentuan Dosis Jus Buah Nangka Matang -----	41
4.7.7 Prosedur Pengukuran Kadar Alkohol Buah Nangka Matang -----	42
4.7.8 Prosedur Pembedahan dan Pengambilan Janin Tikus -----	43
4.8 Alur Penelitian -----	45
4.9 Analisis Data -----	46
<b>BAB 5 HASIL ANALISIS</b>	
5.1 Hasil Penelitian -----	48
5.2 Analisis Data -----	50
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b> -----	51
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan -----	57
7.2 Saran -----	57
7.2.1 Bagi Tenaga Kesehatan -----	57
7.2.2 Bagi Masyarakat -----	57
7.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya -----	58
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> -----	59
<b>LAMPIRAN</b> -----	63

## ABSTRAK

**Jatmiko, Chori, Mahanani. 2018.** *Uji Efek Teratogenik Jus Buah Nangka Matang (Artocarpus heterophyllus) Terhadap Terjadinya Malformasi Stuktur Tubuh Pada Janin Tikus (Rattus norvegicus strain wistar).* Tugas Akhir, Program Studi S1 Kebidanan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Nurdiana, M.Kes, (2) Safrina Dewi R. M. Si. Med

Nangka merupakan salah satu jenis tanaman buah tropis yang multifungsi dan dapat ditanam di daerah tropis. Bagi masyarakat Abeli Kota Kendari, didaerah tersebut nangka masih tidak diperbolehkan untuk dikonsumsi oleh ibu hamil karena dianggap sifatnya panas. Kandungan glukosa yang terdapat pada buah nangka berpotensi untuk dijadikan sumber alkohol. Glukosa pada nangka diubah menjadi alkohol karena mengalami proses fermentasi secara alami dan belum diketahui secara maksimal. Alkohol yang dikonsumsi selama hamil salah satunya dapat menyebabkan malformasi stuktur tubuh pada janin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus buah nangka matang pada janin tikus *rattus norvegicus* L terhadap terjadinya malformasi stuktur tubuh. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus bunting yang dibagi menjadi 4 kelompok; kontrol (K), kelompok dengan 3 dosis jus buah nangka matang (P1:0,85; P2:1,7; P3:3,4 ml/ekor/hari). Jus buah nangka diberikan sejak hari pertama kebuntingan hingga hari ke-18. Tikus dihisterektomi pada hari ke-19, janin tikus dihitung jumlahnya dan diamati kecacatan stuktur tubuh yang terlihat. Penelitian ini menggunakan analisis deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan kecacatan stuktur tubuh pada kelompok perlakuan dosis I, II, dan III jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, serta hanya ditemukan penurunan jumlah janin pada kelompok dosis II (36 ekor,  $7,20 \pm 2,588$ ). Kesimpulan dari penelitian ini adalah buah nangka matang dapat dikonsumsi oleh ibu selama hamil dalam dosis yang sudah diteliti.

**Kata kunci:** Jus Buah Nangka Matang , Malformasi Stuktur Tubuh, Tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*)

## ABSTRACT

**Jatmiko, Chori, Mahanani. 2018.** *Teratogenic Effect Test of Ripe Jackfruit Juice (Artocarpus heterophyllus) Against Occurrence of Malformation the Body Structure in Fetus Rat (Rattus norvegicus strain wistar). Tugas Akhir, Program Studi S1 Kebidanan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Nurdiana, M.Kes, (2) Safrina Dewi R. M. Si. Med*

Jackfruit is one of the multifunctional tropical fruit and can be grown in the tropics. In Abeli, Kendari City, Jackfruit is still not allowed to be consumed by pregnant women because it is considered hot. Glucose contained in jackfruit has the potential to be a source of alcohol. Glucose on the jackfruit is converted into alcohol because it has a natural fermentation process and not known to the fullest yet. Alcohol consumed during pregnancy causes malformations the body structure of the fetus. This study aims to determine the effect of ripe jackfruit juice in fetus rat (*Rattus norvegicus strain wistar*) on the occurrence of malformations the body structure. This study used 20 pregnant rats divided into 4 groups; control (K), group with 3 doses of ripe jackfruit juice (P1: 0.85, P2: 1,7; P3: 3,4 ml / head / day). Ripe jackfruit juice given since the first day of pregnancy until the 18th day. The rat was hysterectomized on the 19th day, the rat fetus was counted and the visible disability of the visible body structure was observed. This research uses descriptive analysis. The results showed no body structure defect in the treatment group doses I, II, and III when compared with the control group, and only found decrease in the number of fetus in group dose II (36 head,  $7,20 \pm 2,588$ ). The conclusion of this study is that the ripe jackfruit can be consumed by pregnant women in the dose that has been studied.

**Key words:** *Ripe Jackfruit Juice, Body Structure Malformations, Rats (Rattus norvegicus strain wistar)*

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Malformasi adalah suatu proses kelainan yang disebabkan oleh kegagalan atau ketidaksempurnaan dari satu atau lebih proses embriogenesis. Perkembangan awal dari suatu jaringan atau organ tersebut berhenti, melambat atau menyimpang sehingga menyebabkan terjadinya suatu kelainan struktur yang menetap. (IDAI, 2008)

Menurut WHO, diperkirakan prevalensi kelainan bawaan di Indonesia sebanyak 59.3 per 1000 kelahiran hidup. Maka, ada sekitar 295.000 kasus kelainan bawaan per tahun di Indonesia, jika setiap tahun lahir 5 juta janin di Indonesia. (WHO, 2010). Berdasarkan data Survei Demografi Kesehatan Indonesia tahun 2012, angka kematian janin di Indonesia adalah 32 per 1000 kelahiran hidup dan kematian neonatal sebanyak 19 per 1000 kelahiran hidup. (SDKI, 2012). Sedangkan di negara maju, seperti Amerika Serikat diperkirakan sekitar 3% dari janin yang lahir (120.000) akan memiliki beberapa jenis cacat lahir (Fernandez N, 2011).

Malformasi pada janin diketahui dapat disebabkan karena genetik dan non-genetik yang dapat disebabkan oleh teratogen dan radiasi. Teratogen adalah obat, zat kimia, infeksi, penyakit ibu, yang berpengaruh pada janin sehingga menyebabkan kelainan bentuk atau fungsi pada janin yang dilahirkan (Effendi, 2006 dalam Neonatologi IDAI 2008).



Pada ibu hamil makanan yang dikonsumsi harus memiliki kandungan gizi yang cukup dan seimbang. Kebiasaan makan ibu hamil sangat dipengaruhi lingkungan yang didasarkan pada budaya. Contoh kebudayaan yang biasanya ada pada ibu hamil yaitu pantangan makanan. Pantangan makanan ini meliputi beberapa jenis buah-buahan seperti nangka, nanas, durian dan pisang karena dapat menyebabkan keguguran dan memperlambat proses penyembuhan pasca melahirkan. (Angraini, 2013)

Dalam suatu jurnal kesehatan masyarakat ditemukan bahwa kepercayaan ibu hamil terhadap pantangan makanan juga masih ada pada masyarakat Abeli Kota Kendari, di daerah tersebut mangga macan, nenas, nangka, papaya, buah asam dan jantung pisang masih tidak diperbolehkan untuk dikonsumsi oleh ibu hamil karena dianggap sifatnya panas sehingga dapat menyebabkan keguguran pada janin dan mengalami kecacatan pada tubuhnya. (Darmina dkk, 2016)

Nangka merupakan salah satu jenis tanaman buah tropis yang multifungsi dan dapat ditanam di daerah tropis. Tingginya kandungan karbohidrat dan glukosa yang terdapat pada buah nangka berpotensi untuk dijadikan sumber alkohol. Glukosa pada nangka diubah menjadi alkohol karena mengalami proses fermentasi secara alami dan belum diketahui secara maksimal (Prasetyo, 2015)

Dalam penelitian oleh Martinez-Friaz *et al* (2004) yaitu tentang dosis alkohol harian ibu hamil dan resiko malformasi pada janin. Metode yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah case control, dan didapatkan hasil bahwa kelompok ibu yang mengkonsumsi alkohol 10-20 g/hari sudah dapat

mengakibatkan malformasi/kecacatan pada janin yang dilahirkannya. Kecacatan yang dapat terjadi diantaranya hipoplastic pada hidung, bibir sumbing, anomali wajah, mata dll (Martinez-Friaz *et al*, 2004). Sedangkan penelitian oleh Mariscal, *et al* (2006) mendapatkan hasil bahwa kelompok ibu yang mengkonsumsi alkohol 12 g/hari meningkatkan risiko terjadinya BBLR dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular (Mariscal,2006).

Karena itu perlu diteliti apakah kadar alkohol pada buah nangka matang dapat mengakibatkan malformasi stuktur tubuh pada janin tikus.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian jus buah nangka matang yang mengandung alkohol dapat menyebabkan malformasi stuktur tubuh pada janin tikus?

## **1.3. Tujuan**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya efek teratogenik buah nangka matang terhadap terjadinya malformasi stuktur tubuh pada janin tikus.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui pada dosis berapa buah nangka matang dapat menimbulkan malformasi stuktur tubuh pada janin tikus.
2. Untuk mengetahui malformasi stuktur tubuh apa saja yang tampak pada janin tikus.



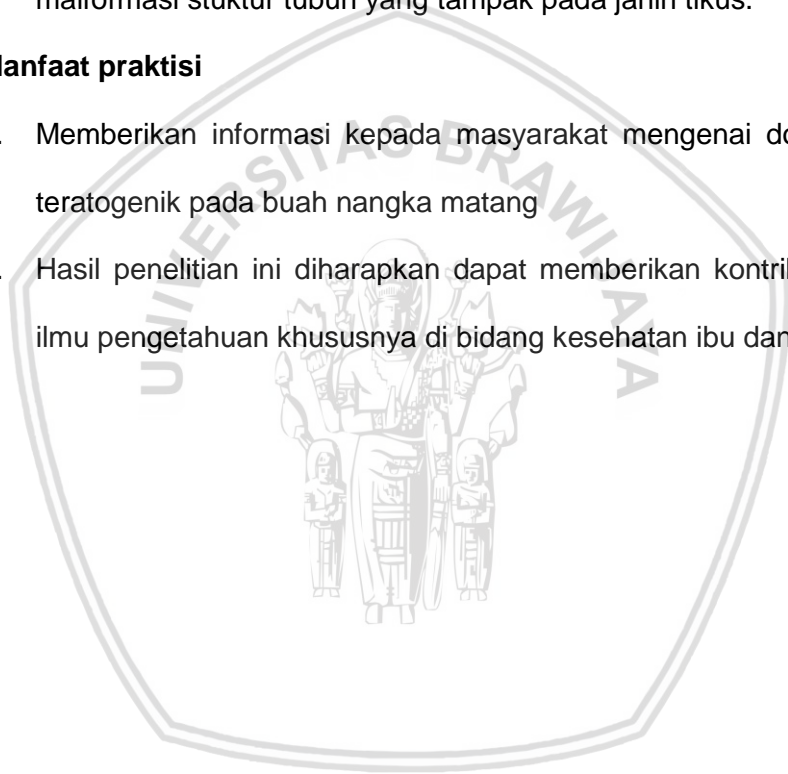
#### **1.4. Manfaat**

##### **1.4.1. Manfaat Akademik**

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi untuk penelitian lanjutan mengenai efek teratogenik buah nangka matang pada janin tikus.
2. Memberi pengetahuan mengenai efek pemberian nangka terhadap malformasi stuktur tubuh yang tampak pada janin tikus.

##### **1.4.2. Manfaat praktisi**

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai dosis dan efek teratogenik pada buah nangka matang
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan khususnya di bidang kesehatan ibu dan anak.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Taksonomi nangka

##### 2.1.1. Deskripsi Nangka



Gambar 2.1. Buah nangka (Syamsuhidayat, dkk. 1991)

Kingdom	: Plantae
Sub Kingdom	: Viridiplantae
Divisio	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Urticales
Familia	: Moraceae
Genus	: <u>Artocarpus</u>
Spesies	: <u>Artocarpus heterophyllus</u>

(Syamsuhidayat, S.S and Hutapea, J.R, 1991)

Tanaman ini diduga merupakan tanaman asli India yang kini telah menyebar luas ke seluruh dunia, terutama Asia Tenggara. Ada dua macam nangka, yakni;

1. *Artocarpus heterophyllus* Lamk atau *Artocarpus integer* (Thumb) Merr yang biasa disebut nangka, dan
2. *Artocarpus champeden* (Lour) Stoken atau *Artocarpus integrifolia* yang biasa disebut cempedak (Sunarjono, 2008)

Buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*), merupakan salah satu buah tropis yang cukup banyak dijumpai di Indonesia. Pada umumnya, tanaman nangka ini ditanam sebagai tanaman pekarangan. Produksi buah nangka berlangsung secara kontinu sepanjang tahun. Adapun produksi buah tertinggi dicapai sekitar bulan Oktober-Desember (Fachruddin, 2002)

Kulit buah berwarna hijau hingga kuning kemerahan. Kulitnya berduri lunak. Buah nangka relative besar dan berbiji banyak. Setiap biji dibalut oleh daging buah (endokarp) dan eksokarp (dami) yang mengandung gelatin. Daunnya lonjong, lebar, tebal dan agak kaku. Permukaan daun berbulu halus hingga kasar. Daunnya bergetah, cabangnya sedikit, pertumbuhannya cenderung ke atas. Kayunya keras dan bergetah. Bunganya ada dua macam, yakni bunga jantan dan bunga betina. Letak bunga terpisah, tetapi dalam satu pohon (berumah satu, monoecius). Bunganya keluar pada batang, cabang, atau ranting dan menggantung seperti pada durian. Memiliki akar tunggang dan akar samping yang kuat sekali dan dalam. Bahkan, sanggup menembus tembok rumah. Sebenarnya buah nangka adalah buah majemuk (sinkarpik), yakni berbunga banyak dan tersusun tegak lurus pada tangkai buah (poros), membentuk bangunan besar yang kompak, dan bentuknya bulat hingga bulat lonjong yang disebut *babal* (Sunarjono, 2008)

### 2.1.2. Kematangan Buah Nangka

Daging buahnya tipis hingga tebal. Setelah matang, daging buah berwarna kuning merah, lunak, manis dan aromanya spesifik (Sunarjono, 2008).

Buah nangka matang pada umumnya dipanen dalam keadaan tua atau sedikit lewat tua tapi belum matang di pohon. Buah ini bersifat mudah rusak dan biasanya dikonsumsi secara langsung dalam bentuk segar atau sebagai campuran minuman dan makanan. Dalam sehari, masyarakat rata-rata mengonsumsi buah nangka 2-4 porsi perhari. Satu porsi sama dengan 100-400 gram (Suryobuwono, 2005).

Belum ditemukan kontraindikasi dari konsumsi buah nangka atau bagian dari tanaman nangka, tetapi hasil penelitian pernah menunjukkan adanya efek peningkatan koagulasi. Sebaiknya seseorang yang menderita diabetes berkonsultasi terlebih dahulu sebelum mengonsumsinya (Suyanti, 2010)

### 2.1.3. Kandungan Gizi Buah Nangka

Composition	Young fruit	Ripe fruit	Seed
Water (g)	76.2-85.2	72.0-94.0	51.0-64.5
Protein (g)	2.0-2.6	1.2-1.9	6.6-7.04
Fat (g)	0.1-0.6	0.1-0.4	0.40-0.43
Carbohydrate (g)	9.4-11.5	16.0-25.4	25.8-38.4
Fibre (g)	2.6-3.6	1.0-1.5	1.0-1.5
Total sugars (g)	-	20.6	-
Total minerals (g)	0.9	0.87-0.9	0.9-1.2
Calcium (mg)	30.0-73.2	20.0-37.0	50
Magnesium (mg)	-	27	54
Phosphorous (mg)	20.0-57.2	38.0-41.0	38.0-97.0
Potassium (mg)	287-323	191-407	246
Sodium (mg)	3.0-35.0	2.0-41.0	63.2
Iron (mg)	0.4-1.9	0.5-1.1	1.5
Vitamin A (IU)	30	175-540	10-17
Thiamine (mg)	0.05-0.15	0.03-0.09	0.25
Riboflavin (mg)	0.05-0.2	0.05-0.4	0.11-0.3
Vitamin C (mg)	12.0-14.0	7.0-10.0	11
Energy (Kj)	50-210	88-410	133-139

Tabel 2.1 Komposisi Kimia Buah Nangka

## Kandungan gizi buah nangka secara terperinci

*Nilai gizi Nangka gizi per 100 g.*

(Sumber: USDA)

Energi 95 Kcal 5%	<b>Elektrolit</b>
Karbohidrat 23,5 g 18%	Sodium 3 mg 0%
Protein 1,72 g 3%	Kalium 303 mg 6,5%
Total Lemak 0.64 g 3%	<b>Mineral</b>
Kolesterol 0 mg 0%	Kalsium 34 mg 3,4%
Diet Serat 1,5 g 4%	Besi 0.60 mg 7,5%
<b>Vitamin</b>	Magnesium 37 mg 9%
Folat 24 mg 6%	Mangan 0,197 mg 8,5%
Niacin 0.920 mg 6%	Fosfor 36 mg 5%
Pyridoxine 0.329 mg 25%	Fosfor 21 mg 3%
Riboflavin 0,055 mg 4%	Selenium 0,6 mg 1%
Thiamin 0,105 mg 9%	Zinc 0.42 mg 4%
Vitamin A 110 IU 3,5%	<b>Phyto-nutrisi</b>
Vitamin C 13.7 mg 23%	Karoten- $\beta$ 61 ug –
Vitamin E 0,34 mg 2%	Crypto-xanthin- $\beta$ 5 mg –
	Lutein-zeaxanthin 157 mg –

Tabel 2.2. Kandungan gizi buah nangka secara terperinci (USDA, 2014)

Kandungan pada buah nangka Pada Tabel 2.1 dan 2.2 menunjukkan kandungan total gula (tabel 2.1) dan kandungan karbohidrat (Tabel 2.2) dimana pada dua sumber tersebut dapat dilihat bahwa didalam nangka terdapat karbohidrat dan total gula yang cukup tinggi pada 100 gr buah nangka. Buah nangka memiliki rasa yang enak dan aroma yang khas. Tiap 100 g buah nangka mengandung kalori 106 kal, karbohidrat 27,6 g, total

gula 20,6 g (pada buah yang matang), kalsium 20 mg, vitamin A 330 SI, vitamin C 7 mg (Fachruddin, 2002).

## 2.2. Alkohol

Alkohol adalah kelompok senyawa yang mengandung satu atau lebih gugus fungsi hidroksil (-OH) pada suatu senyawa alkana. Alkohol dapat dikenali dengan rumus umumnya R-OH. Alkohol merupakan salah satu zat penting dalam kimia organik karena dapat diubah dari satu tipe ke banyak tipe senyawa lainnya. Reaksi dengan alkohol akan menghasilkan dua macam senyawa. Reaksi bisa menghasilkan senyawa yang mengandung ikatan R-O atau dapat juga menghasilkan senyawa mengandung ikatan O-H (Anwar, 2015)

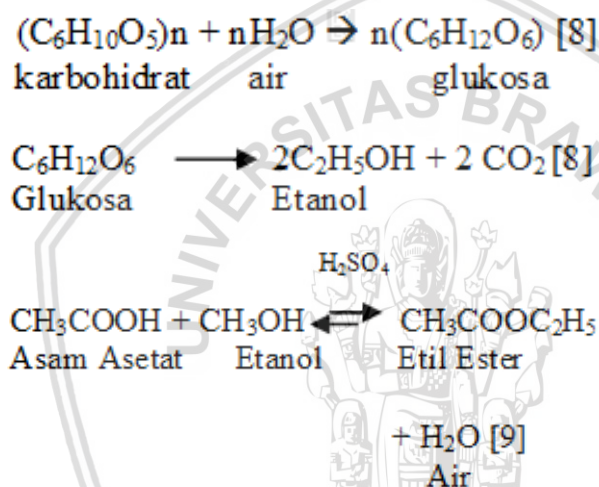
Dalam bidang kimia, alkohol adalah istilah yang umum untuk senyawa organik apapun yang memiliki gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada atom karbon. Dalam istilah umum, "alkohol" biasanya adalah etanol atau grain alkohol. Etanol dapat dibuat dari fermentasi buah atau gandum dengan ragi. Etanol sangat umum digunakan, dan telah dibuat oleh manusia selama ribuan tahun. Secara alami alkohol dapat terjadi pada buah-buahan yang sudah masak seperti durian dan nangka (Susilowati, 2011).

Alkohol adalah teratogen yang mampu secara langsung menginduksi kelainan selama prenatal yang dapat mengakibatkan cacat (Smith, 1997). Etanol mempengaruhi sejumlah sistem, termasuk sistem endokrin ibu dan janin, ekspresi protein, dan perkembangbiakan sel dan fungsi, dengan demikian kemungkinan bertindak melalui lebih dari satu mekanisme. Etanol



bebas melintasi plasenta dan dapat memberi efek langsung pada sel-sel yang terlibat dalam pembangunan tulang. Etanol telah terbukti dapat menghambat proliferasi dan diferensiasi osteoblas in vitro, sehingga etanol dapat memiliki efek langsung pada sel-sel yang terlibat dalam perkembangan tulang (Franklin, 2005).

### 2.3. Kandungan Alkohol dalam Nangka



Gambar 2.2. Rumus Kimia Alkohol dalam Nangka (Rukmana, 1997).

Buah nangka juga dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku pembuatan alkohol karena buah nangka mengandung karbohidrat dan kandungan glukosa. Kandungan karbohidrat dalam buah nangka yaitu 23,5 gram di ambil dari komposisi kandungan nutrisi dalam 100 gram buah nangka, sedangkan total gula pada buah nangka sebanyak 20,6 gram. Selain itu juga mengandung protein, kalsium, kalium, vitamin A,C,E, folat, dan beberapa kandungan kimia lainnya. Data tersebut menunjukkan kandungan karbohidrat dan gula yang lumayan tinggi memungkinkan dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku dalam pembuatan alkohol (Rukmana, 1997).

Fermentasi etanol adalah proses perubahan gula menjadi etanol dan CO<sub>2</sub> oleh mikroba. Karbohidrat akan dipecah dahulu menjadi gula sederhana yaitu dengan hidrolisa pati menjadi unit-unit glukosa. Salah satu tanaman yang mengandung karbohidrat yang biasa dikonsumsi masyarakat adalah nangka (Mardiyah, 2015)

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo dkk tentang penetapan kadar alkohol pada buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk.*) berdasarkan lama penyimpanan. Jenis penelitian ini adalah eksperimental. Variabel bebas pada penelitian ini adalah lamanya penyimpanan sedangkan variabel terikatnya adalah kadar alkohol. Diperoleh hasil penelitian yaitu, hari 1 adalah 6,398%; hari 2 adalah 7,148%; hari 3 adalah 24,322%; hari 4 adalah 17,614%; dan hari 5 adalah 22,284%. Jumlah rata – rata kadar alkohol tertinggi pada buah nangka yaitu sebesar 24,322%, setelah disimpan selama 3 hari dalam suhu rendah (pendinginan). Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa, kadar alkohol pada sampel buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk.*) mengalami peningkatan kadar alkohol pada hari 1 sampai dengan hari 3. Sedangkan pada hari 4 dan hari 5 mengalami fluktuasi. Hal tersebut disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu suhu pendinginan, dan lama penyimpanan sampel yang digunakan (Prasetyo, 2015).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan Wong, *et al* pada tahun 1992, mengatakan bahwa terdapat 31,9% kandungan konsentrasi alkohol dalam bentuk etil ester pada buah nangka (Baliga, 2011).

#### 2.4. Malformasi

Malformasi merupakan disgenesis organ janin baik secara struktur maupun fungsi. Malformasi bermanifestasi sebagai gangguan pertumbuhan (IUGR), kematian janin (IUFD), kegagalan implantasi dan pertumbuhan embrio serta malformasi. Malformasi atau abnormalitas bervariasi dalam tingkat kelainan organ maupun fungsinya, bisa relatif ringan bisa sangat berat, bahkan tidak terkoreksi serta mengancam jiwa janin. Suatu obat atau bahan kimia dikatakan teratogenik bila seorang ibu hamil mengonsumsi obat dengan sengaja atau tidak yang menyebabkan abnormalitas struktur janin atau janin. Efek teratogenik yang dapat muncul antara lain berupa abnormalitas kromosom, gangguan implantasi, embriogenesis, konseptus mati, malformasi struktur, IUGR, IUFD, kerusakan saraf sentral-nervus kranial, abnormalitas atau retardasi mental (Saifuddin, 2010).

Cacat lahir, malformasi kongenital, dan anomali kongenital adalah istilah-istilah sinonim yang digunakan untuk menjelaskan gangguan struktural, perilaku fungsional, dan metabolik yang ada sejak lahir. Malformasi terjadi selama pembentukan struktur. Kelainan ini dapat menyebabkan ketiadaan suatu struktur secara total atau parsial atau perubahan konfigurasi normal suatu struktur. Malformasi disebabkan oleh faktor lingkungan dan atau genetik yang bekerja secara independen atau bersamaan (Sadler, 2012).

Kerentanan terhadap teratogen bervariasi sesuai stadium perkembangan ketika terpapar bahan teratogenik. Periode paling peka untuk timbulnya cacat lahir adalah minggu ketiga hingga kedelapan kehamilan, yaitu periode

embriogenesis. Setiap sistem organ mungkin memiliki satu atau lebih tahap kerentanan. Sebagai contoh, langit-langit sumbing dapat terinduksi pada tahap blastokista (hari ke-6), selama gastrulasi (hari ke-14) pada tahap awal pembentukan tunas ekstremitas (minggu kelima), atau saat langit-langit itu sendiri sedang terbentuk (minggu ketujuh). Periode janin dimulai pada akhir minggu kedelapan dan berlanjut hingga aterm. Selama waktu ini, risiko terjadinya cacat struktural mayor berkurang, tetapi sistem organ mungkin masih dapat dipengaruhi. Sebagai contoh, otak terus berdiferensiasi selama periode janin sehingga paparan bahan toksik mungkin menyebabkan gangguan belajar atau retardasi mental (Sadler, 2012).

#### **2.4.1. Kalsifikasi Malformasi**

Malformasi dapat digolongkan menjadi malformasi mayor dan minor (Tootonoichi, P, 2003).

##### **a. Malformasi mayor**

Malformasi mayor adalah suatu kelainan yang apabila tidak dikoreksi akan menyebabkan gangguan fungsi tubuh serta mengurangi angka harapan hidup. Selain itu, Kelainan mayor juga memerlukan tindakan medis segera demi mempertahankan kelangsungan hidup penderitanya. Malformasi pada otak, jantung, ginjal, ekstremitas, saluran cerna termasuk malformasi mayor.

##### **b. Malformasi minor**

Malformasi minor tidak akan menyebabkan problem kesehatan yang serius dan mungkin hanya berpengaruh pada segi kosmetik. Kelainan

daun telinga, lipatan pada kelopak mata, kelainan pada jari, lekukan pada kulit (dimple), ekstra putting susu adalah contoh dari malformasi minor.

#### 2.4.2. Faktor Penyebab Malformasi

##### a. Faktor genetik

Kelainan karena faktor genetik adalah kelainan bawaan yang disebabkan oleh kelainan pada unsur pembawa keturunan yaitu gen. Kelainan yang disebabkan oleh faktor genetik dikelompokkan ke dalam kelainan akibat mutasi gen tunggal, kelainan aberasi kromosom, dan kelainan multifaktorial (gabungan genetik dan pengaruh lingkungan).

##### 1. Kelainan mutasi gen tunggal (*single gen mutant*).

Kelainan *single gen mutant* atau disebut juga pola pewarisan Mendel (*Mendelian*) terbagi 4 macam antara lain: otosomal resesif, otosomal dominan, *x-linked recessive*, *x-linked dominant*. Kelainan bawaan dari otosomal resesif antara lain albino, defisiensi alfa-1 antitripsin, talasemia, fenilketonuria serta galaktosemia. Kelainan bawaan dari otosomal dominan antara lain: aniridia, sindrom Marfan, ginjal polistik, retinoblastoma, korea huntington, hiperlipoproteinemia, dan lain-lain. Kelainan bawaan *x-linked recessive* antara lain: diabetes insipidus, buta warna, haemofilia, serta retinitis pigmentosa, sedangkan kelainan bawaan *x-linked dominant* sangat sedikit jenisnya, antara lain rakitis yang resisten terhadap pengobatan vitamin D.

## 2. Gangguan keseimbangan akibat kelainan aberasi kromosom

Kelainan kromosom dibagi atas aberasi numerik dan aberasi struktural. Kelainan pada struktur kromosom seperti delesi, translokasi, inversi, dan lain sebagainya, ataupun perubahan pada jumlahnya (aberasi kromosom numerik/ aneuploidi) yang biasanya berupa trisomi, monosomi, tetrasomi, dan lain sebagainya. Kelainan bawaan berat (biasanya merupakan anomali multipel) seringkali disebabkan aberasi kromosom. Aberasi numerik timbul karena terjadinya kegagalan proses replikasi dan pemisahan sel anak yang disebut juga *non-disjunction*. Sedangkan aberasi struktural terjadi apabila kromosom terputus, kemudian dapat bergabung kembali atau hilang (Effendi, 2006 dalam Neonatologi IDAI 2008).

### b. Faktor non-genetik

Kelainan oleh faktor non-genetik dapat disebabkan oleh obat-obatan, teratogen, dan radiasi. Teratogen adalah obat, zat kimia, infeksi, penyakit ibu, yang berpengaruh pada janin sehingga menyebabkan kelainan bentuk atau fungsi pada bayi yang dilahirkan (Effendi, 2006 dalam Neonatologi IDAI 2008).

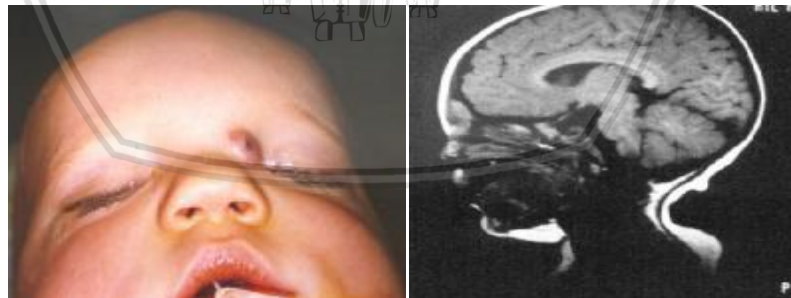
### 2.4.3. Jenis Malformasi Stuktur Tubuh pada Manusia

Berikut ini jenis-jenis malformasi stuktur tubuh yang disebabkan oleh konsumsi alkohol selama kehamilan:



a. Nasal dermoid

Nasal dermoid adalah neoplasma jinak yang berasal dari mesodermal dan ektodermal (Muin J, 1998; Kumar A, 2009; Kamer M, 2009). Rongga nasal dermoid yang terbentuk berasal dari epitel squamosa atau berupa saluran sinus yang terdapat folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar eccrine. Dermoid diasumsikan timbul sebagai hasil dari beberapa sel totipotent yang terjebak saat proses ektodermal berlangsung atau disebabkan karena kegagalan ekstensi ektodermal ke septum hidung janin dan menghilang sebagai penyatuan septum dan mengeras. Nasal dermoid dapat didiagnosis dengan studi pencitraan seperti radiografi, CT-scan dan MRI sangat membantu dalam membuat diagnosis diferensial yang benar dari kista dermoid (Kamer M, 2009; Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, 2008; Rima I, 2007).



Gambar

2.3. A. Bayi dengan nasal dermoid daerah pangkal hidung. B. Nasal dermoid menggunakan CT-scan untuk membedakan encephalocele ((Kamer M, 2009)

b. Anophthalmos

True anophthalmos atau primary anophthalmos sangat jarang terjadi. Kondisi tersebut terjadi bila terdapat absensi dari jaringan okular di dalam rongga orbita. Anophthalmos sekunder diakibatkan dari kegagalan di berbagai tahap pada perkembangan mata dalam pertumbuhan vesikula optika. Anophthalmos dapat menyebabkan masalah yang serius pada anak karena tidak hanya ketidakhadiran bola mata untuk melihat tetapi juga kecacatan sekunder dari orbita, kelopak mata dan rongga mata. Anophthalmos dapat didiagnosis dengan melalui pencitraan seperti CT-scan dan MRI kepala dan bagian orbita serta dapat menggunakan ultrasound sebagai penegakan diagnosis. Misalnya untuk B-scan ultrasound (*brightness-scan ultrasound*) akan menunjukkan tidak adanya jaringan yang lengkap pada okular di anophthalmos. Pemeriksaan USG transvaginal dapat mendeteksi kelainan mata setelah usia kehamilan 22 minggu (Sadler T, W. 2000)



Gambar 2.4 Pasien dengan Anophthalmos (Sadler T, W. 2000)

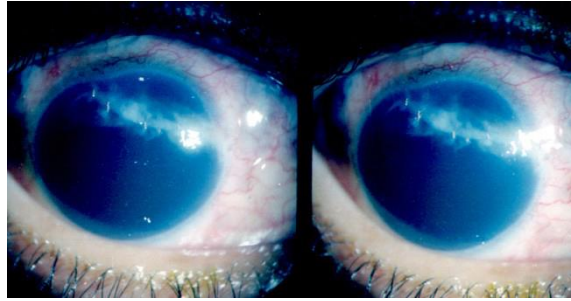
c. Microphthalmos

Microphthalmos merupakan ukuran bola mata yang terlalu kecil; bola mata mungkin hanya dua per tiga volume normalnya. Microphthalmos juga biasanya berkaitan dengan kelainan mata lainnya, sering terjadi

akibat suatu infeksi intrauterine, misalnya oleh sitomegalovirus dan toksoplasmosis. Microphthalmos dapat deteksi dengan CT-scan dan MRI pada kepala dan daerah orbita serta dengan A-scan ultrasound (*amplitude-scan ultrasound*) akan menunjukkan panjang aksial menurun di Microphthalmos (Sadler T, W. 2000)

d. Aniridia

Aniridia adalah suatu kelainan kongenital, hereditas, bilateral, kelainan bentuk dari iris yang mengalami hipoplasia dan dapat memungkinkan keterkaitannya dengan cacat mata lainnya. Aniridia menggambarkan keadaan dari iris yang mengalami hipoplasia, sehingga tampak terjadinya absensi atau ketidakadaan iris pada pemeriksaan klinis secara superfisial. Namun, bila pemeriksaan dengan menggunakan gonioscopy dapat menunjukkan adanya 'akar' iris. Aniridia bukan hanya cacat tunggal dalam perkembangan iris, tetapi merupakan gangguan panocular dimana dapat ditemukan juga kelainan hipoplasia pada makula dan saraf optik, katarak dan perubahan kornea dimana malformasi lain dapat berdampak pada penurunan visus penglihatan mata dan dapat terjadi nystagmus (Rochebrochard ED dkk, 2002)



Gambar 2.5 Pasien dengan Aniridia tang disertai dengan Aphakia  
(tanpa lensa) (Rochebrochard ED dkk, 2002)

e. Microtia

Microtia adalah kelainan bawaan pada telinga eksternal dan menengah. Microtia pada daun telinga disebabkan karena susunan yang tidak teratur pada sisa-sisa tulang rawan yang melekat pada jaringan lunak yang ada pada lobulus, dimana hal yang sering terjadi adalah ketidaktepatan posisi yang simetris dengan telinga normal yang lain. Microtia umumnya melibatkan saluran telinga luar dan telinga tengah, dikarenakan hal tersebut, maka memungkinkan terjadinya gangguan pada pendengaran seseorang. Microtia dapat terjadi pada kelainan arkus brankialis (microsomia hemifacial, microsomia kraniofasial) atau dapat bermanifestasi sebagai suatu malformasi independent. Microtia dapat dideteksi saat ibu memeriksa kondisi janin dengan USG pada masa-masa kehamilan (Yuli K. 2006)



Gambar 2.6 Pasien dengan Microtia (Yuli K. 2006)

f. Cleft Lip, Cleft Palate, Cleft Lip-Palate

Bibir sumbing dengan atau tanpa sumbing palatum adalah cacat bawaan kraniofasial yang paling banyak ditemukan. Penyebab sumbing cukup kompleks dan melibatkan banyak faktor genetik dan lingkungan. Derajat dan kompleksitas sumbing sangat bervariasi yang nantinya akan menentukan tata laksana dan hasil akhir rekonstruksi untuk tiap individu. Sumbing dibentuk saat bagian kanan dan kiri bibir atau palatum tidak berfusi secara sempurna saat pertumbuhan intrauterin. Sehingga menghasilkan gap atau celah diantaranya. Sumbing bibir dengan atau tanpa sumbing palatum menitik beratkan pada fungsi, struktur dan estetika organ tersebut. Sumbing dapat didiagnosis dengan menggunakan USG dan MRI pada saat masa kehamilan. Biasanya terdeteksi saat kunjungan rutin antenatal care (Irma S dkk, 2007)

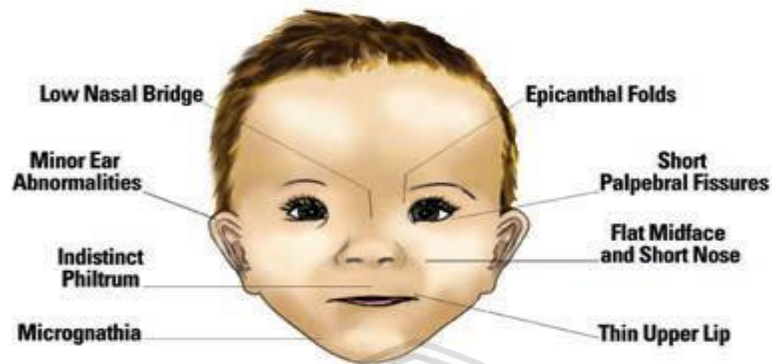


Gambar 2.7 Pasien dengan Oral Cleft (Irma S dkk, 2007)

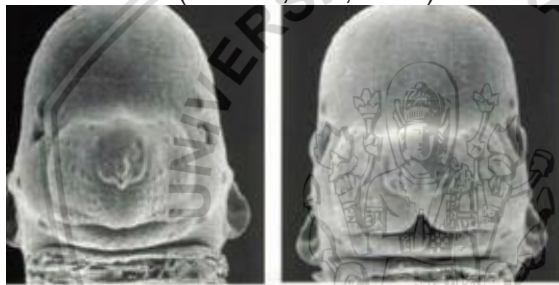
#### 2.4.4. Jenis Malformasi Stuktur Tubuh pada Tikus

Konsumsi alkohol selama kehamilan dapat mengganggu perkembangan embrio dan janin, menghasilkan berbagai macam efek pada janin yang paling sering adalah *Fetal Alcohol Spectrum Disorders* (FASD). FASD adalah istilah umum nondiagnostik yang digunakan untuk merujuk berbagai efek yang dapat terjadi setelah pemaparan alkohol selama kehamilan. Paparan semacam itu dapat menghasilkan berbagai efek, termasuk cacat fisik saat lahir, retardasi pertumbuhan, dan dismorfisme wajah, namun efek paling dalam adalah pada perkembangan otak dan kognitif serta perilaku yang menyertainya. Cacat yang terkait dengan alkohol prenatal bervariasi, dipengaruhi oleh banyak faktor, dan dapat memiliki dampak seumur hidup. Oleh karena itu, diagnosis dan intervensi dini sangat penting untuk memperbaiki hasil klinis. Anomali kraniofasial berhubungan dengan paparan alkohol selama pengembangan. (Streissguth *et al.*, 2004).

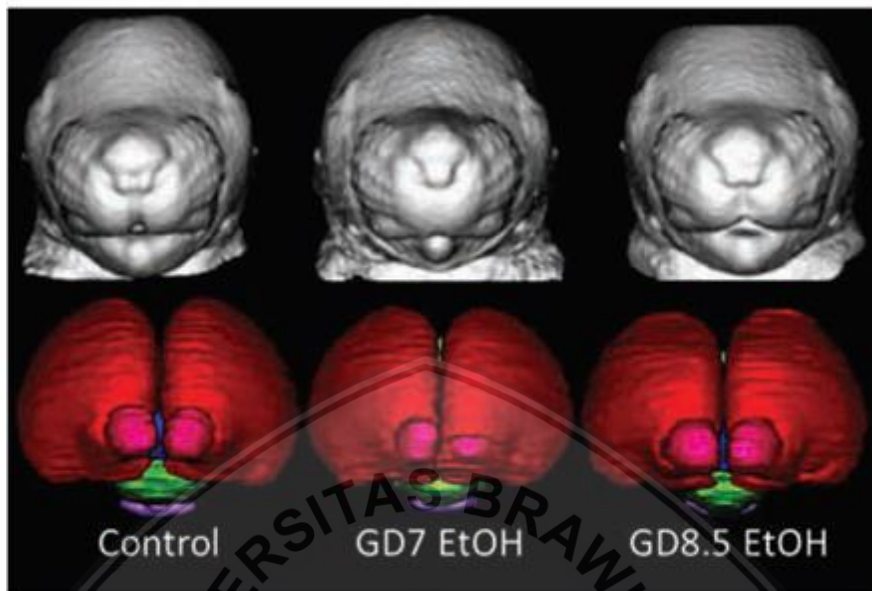




**Gambar 2.8** Ilustrasi anak dengan fitur wajah sindrom alkohol janin (FAS) (Nathen, J.M, 2015)



**Gambar 2.9** Gambar kiri menunjukkan tikus dengan paparan alkohol: kepala kecil, mata kecil, dan bibir sumbing di bawah hidung dibandingkan dengan kontrol (Nathen, J.M, 2015).



**Gambar 2.10** Gambar sebelah kiri menunjukkan kontrol, sedangkan dua lainnya menunjukkan hewan terpapar pada gestasi hari 7 dan gestasi hari ke 8.5. Waktu yang berbeda menghasilkan efek diferensial pada wajah dan otak (Nathen, J.M, 2015).

#### 2.4.5. Obat-Obatan Yang Bersifat Teratogen

Sampai awal tahun 1940an, diperkirakan bahwa cacat kongenital terutama disebabkan oleh faktor hereditas. Dengan ditemukannya oleh N. Gregg bahwa campak Jerman yang mengenai ibu selama awal kehamilan menyebabkan kelainan pada embrio, menjadi jelas bahwa malformasi kongenital pada manusia juga dapat disebabkan oleh faktor lingkungan. Pada awal 1961, pengamatan oleh W. Lenz yang mengkaitkan cacat anggota badan dengan obat sedatif talidomid menegaskan bahwa obat juga dapat melewati plasenta dan menimbulkan cacat lahir. Sejak saat itu banyak obat diketahui bersifat teratogen (Salder, 2012).

Obat-obatan yang diketahui dan kemungkinan teratogenik pada manusia (Manuaba, 2007) :

a. Obat dan bahan kimia

- Alkohol
- Folate antagonis ( aminopterin, methylaminopterin)
- Androgenic hormonal

b. Busulfan (alkylating khemoterapi)

- Coumarin anticoagulants
- Diethylstilbestron
- Isotreatinoin, etretinate, vitamin A berlebihan
- Timbal
- Merkuri organic
- Fenitoin
- *Polibrominat biphenyis* (PBBs)
- *Polychlorinated biphenyls* (PCBs)
- Tetrasiklin
- Talidomid
- Trimthadione
- Asam valproate

#### 2.4.6. Faktor Pemicu Teratogenik

a. Dosis obat yang diberikan

Dosis obat yang diberikan melampaui dosis toksis. Di bawah dosis ini ada kemungkinan timbul kelainan yang bersifat ringan (Manuaba, 2007)

b. Waktu pemberian

Pemberian sangat menentukan risiko obat yang timbul, yaitu:

- Menimbulkan kelainan kongenital mayor jika diberikan saat organogenesis (pada masa ini dapat terjadi tumbuh-kembang mayor sehingga akhirnya menimbulkan gangguan yang mungkin dapat dominan hingga kematian)
- Menimbulkan kombinasi kongenital minor, tetapi disertai gangguan fungsional jika diberikan setelah masa organogenesis (Manuaba, 2007)

Untuk menghindari atau mengurangi abnormalitas pada janin, ibu disarankan untuk menghindari makanan, minuman dan zat yang tidak diperlukan oleh janin dalam pertumbuhannya, misalnya merokok, alkohol, obat sedatif, atau jamu-jamuan tradisional yang belum teruji (Saifuddin, 2010)

#### 2.4.7. Uji teratogenik

Uji teratogenik merupakan salah satu jenis uji ketoksikan khas untuk memperoleh informasi adanya abnormalitas fetus yang terjadi karena pemberian sediaan uji selama masa organogenesis meliputi abnormalitas

bagian tubuh luar, jaringan lunak, serta kerangka fetus. Uji teratogenik ditujukan untuk menentukan apakah suatu obat dapat menyebabkan kelainan atau cacat bawaan pada janin yang dikandung hewan bunting dan apakah cacat tersebut berkaitan dengan dosis obat yang diberikan. Dengan demikian uji teratogenik bermanfaat sebagai landasan batas aman dan risiko penggunaan suatu obat oleh wanita hamil, utamanya berkaitan dengan cacat bawaan janin yang dikandungnya (Bagian Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Jember, 2012; BPOM RI 2014).

## 2.5. Klasifikasi Tikus Putih

Menurut Krinke (2000) dalam Larasty (2013) klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut:



Gambar 2.11 Tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) (Prayogha, 2012).

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia

Order : Rodentia  
Family : Muridae  
Genus : Rattus  
Species : norvegicus (Prayogha, 2012).

#### **2.5.1. Siklus Reproduksi pada Tikus**

Siklus reproduksi pada mamalia (primata) disebut dengan siklus menstruasi, sedangkan siklus reproduksi pada non-primata (tikus) disebut siklus estrus. Siklus estrus adalah proses berulang yang menggambarkan perubahan kadar hormon reproduksi yang disebabkan oleh aktivitas ovarium dibawah pengaruh hormon pituitari. Perubahan kadar hormon reproduksi selanjutnya menyebabkan perubahan stuktur pada jaringan penyusun saluran reproduksi. Siklus estrus ditandai dengan adanya birah pada hewan betina, sehingga akan bersifat reseptif terhadap hewan jantan pada saat estrus. Hal tersebut dikarenakan didalam ovarium terjadi pematangan sel telur dan uterus berada pada fase yang tepat untuk implantasi. Panjang siklus estrus pada tikus adalah 4-5 hari (Prayogha, 2012).

Siklus estrus diawali dengan persiapan perkembangan folikel (proestrus), kemudian dilanjutkan dengan fase estrus, metestrus, dan diestrus. Mekanisme siklus estrus menyebabkan pergantian fase-fase yang terjadi di dalam ovarium yaitu fase folikular yang berlangsung saat proestrus dan estrus serta fase luteal yang berlangsung saat metestrus dan diestrus (Mustofa, 2014).



Fase-fase dalam siklus estrus tikus ditentukan dengan menggunakan metode ulas vagina. Sampel diambil menggunakan cotton bud yang dibasahi dengan larutan natrium klorida (NaCl) lalu dimasukkan kedalam vagina tikus betina dengan sudut  $\pm 45^\circ$  dan diulas sebanyak 1-2 kali putaran. Hasil ulasan dioleskan pada gelas objek dan dikeringkan pada suhu kamar. Pada sediaan ulas vagina dilakukan pewarnaan menggunakan Giemsa. Sediaan dimasukkan kedalam larutan alkohol absolut untuk difiksasi selama 3 menit, kemudian diangkat, dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan. Selanjutnya sediaan tersebut dimasukkan kedalam larutan giemsa selama 15 menit. Sediaan diangkat dan dibilas dengan air yang mengalir, kemudian dikeringkan. Sediaan ulas vagina yang telah diwarnai ditentukan fase estrusnya melalui identifikasi morfologi sel epitel (Sjahfirdi, 2013).

Fase reproduksi tikus (Nursyah, 2012):

1. Proestrus

Proestrus merupakan fase menjelang estrus dimana gejala birahi mulai muncul akan tetapi hewan betina belum mau menerima pejantan untuk melakukan kawin. Pada fase ini folikel de Graaf tumbuh dibawah pengaruh FSH dan menghasilkan estrogen dalam jumlah banyak. Pada fase ini, estradiol menyebabkan betina mulai mau didekati jantan. Saluran reproduksi termasuk mukosa vagina mulai mendapatkan vaskularisasi yang lebih intensif sehingga sel-sel epitel saluran reproduksi mulai berproliferasi. Fase ini dapat diketahui dengan adanya

dominasi sel-sel epitel berinti yang muncul secara tunggal atau bertumpuk jika dilihat dengan metode ulas vagina. Pada tikus, fase ini berlangsung selama kira-kira 12 jam.

## 2. Estrus

Periode estrus merupakan periode birahi, dan kopulasi (senggama) dimungkinkan hanya pada saat ini. Setiap siklusnya berlangsung selama 12 jam. Fase estrus dapat diketahui dengan adanya sel-sel tanduk yang banyak pada lumen vagina yang biasanya nampak pada preparat ulas vagina.

## 3. Metestrus

Periode metestrus berlangsung selama 10-21 jam. Pada umumnya tidak terjadi perkawinan. Fase metestrus dibagi menjadi 2 stadium, stadium 1 berlangsung  $\pm 15$  jam dan stadium 2  $\pm 6$  jam. Pada ovarium terbentuk korpus hemorhagi di tempat folikel de Graff yang baru melepaskan ovum. Fase metestrus dapat diketahui dengan adanya dominasi sel-sel tanduk dan sel-sel leukosit jika dilihat menggunakan metode ulas vagina. Selama metestrus, uterus menjadi agak lunak karena terjadi pengendoran otot serta melakukan persiapan untuk menerima dan memberi makan embrio.

## 4. Diestrus

Periode diestrus 60-70 jam. Pada masa tersebut terjadi regresi fungsional korpus luteum. Mukosa vagina tipis dan leukosit bermigrasi melintasinya. Pada fase ini kontraksi uterus menurun, endometrium

menebal dan kelenjar-kelenjar mengalami hipertropi, serta mukosa vagina menipis, warna lebih pucat dan leukosit yang bermigrasi semakin banyak. Gambaran ulasan vagina pada fase ini menunjukkan leukosit dalam jumlah banyak.

Apabila terjadi kebuntingan, siklus akan terganggu selama masa kebuntingan. Hewan menjadi estrus pada akhir kebuntingan namun siklusnya sekali lagi tertunda sampai akhir laktasi (Nursyah, 2012).

Cara penentuan fase estrus pada tikus betina ditandai dengan tikus percobaan tampak gelisah, adanya kemerahan, kebengkakan dan alat kelamin luar yang hangat. Pada fase estrus ini dilakukan pengawinan dengan tikus jantan, jika keesokan harinya ditemukan sumbat vagina berarti tikus telah mengalami kopulasi dan berada pada kehamilan nol (Oktavianis, 2011 dalam Maidartati, 2015)

#### **2.5.2. Periode Perkembangan Janin Tikus**

- a. Pembentukan zigot dan blastula terjadi selama 4 hari kebuntingan hingga terbentuk blastosit
- b. Gastrulasi dan organogenesis awal terjadi pada hari ke-6 hingga hari ke 16 kebuntingan. Di mana blastosit yang terbentuk ini kemudian membentuk zona pelusida yang nantinya akan menjadi kantong plasenta.
- c. Pembentukan gastrula merupakan proses perkembangan embrio setelah terbentuk blastula dan berkembang menjadi 3 lapisan sel, yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm.

- d. Perkembangan allantois merupakan prekursor embrionik dari tali pusat pada mamalia dan salah satu bagian dari area embrio. Allantois memiliki peran penting dalam pembentukan plasenta choriallantoic. Terjadi pada hari ke-7 kebuntingan.
- e. Neurulasi dan pembentukan jaringan saraf, terjadi pada hari ke-8. Sel saraf pada janin mulai berkembang yang disebut dengan neurulasi.
- f. Perkembangan telinga dalam, pada hari ke-9.
- g. Perkembangan lengan depan dan lengan belakang, terjadi pada hari ke-9 hingga hari ke-10 kebuntingan.
- h. Perkembangan organ paru-paru, dimulai sejak hari ke-15 masa kebuntingan dan pada hari ke-21 paru-paru janin sudah terbentuk.
- i. Perkembangan ginjal, dan kelamin, pada hari ke-11 lapisan mesoderm akan membentuk bagian ginjal dan ureter. Sedangkan pada hari ke-12 akan terbentuk organ reproduksi.
- j. Perkembangan kanal semisirkularis dan penarikan hernia umbilikalisis terjadi pada hari ke-16 kebuntingan.
- k. Periode kelahiran memasuki hari ke-21 kebuntingan, tikus bunting akan mengalami fase kelahiran untuk mengeluarkan janinnya (Fletcher dan Weber, 2013).

Tahapan perkembangan embrio	Waktu
One-celled egg	1 – 20 hours
Beginning of segmentation	20- 24 hours
Segmentation egg	2 days
Advanced segmentation	3 days
Blastocyst	4 days
Implantation	4½ days
Formation of egg cylinder	5 days
Differentiation of egg cylinder	6 days
Advanced endometrial reaction	6½ days
Amnion	7 days
Neural plate, presomite stage	7½ days
First somites	8 days
Turning of embryo	8½ days
Formation and closure of anterior neuropore	9 days
Formation of posterior neuropore, forelimb bud	9½ days
Closure of posterior neuropore, hind limb bud and tail bud	10 days
Deep lens indentation	10½ days
Closure of lens vesicle	11 days
Lens vesicle completely separated	11½ days

from surface	
Earliest sign of fingers	12 days
Anterior footplate indented; marked pinna	13 days
Fingers separate distally	14 days
Toes separate	15 days
Reposition of umbilical hernia	16 days
Fingers and toes joined together	17 days
Long whiskers	18 days
Newborn mouse	19 days

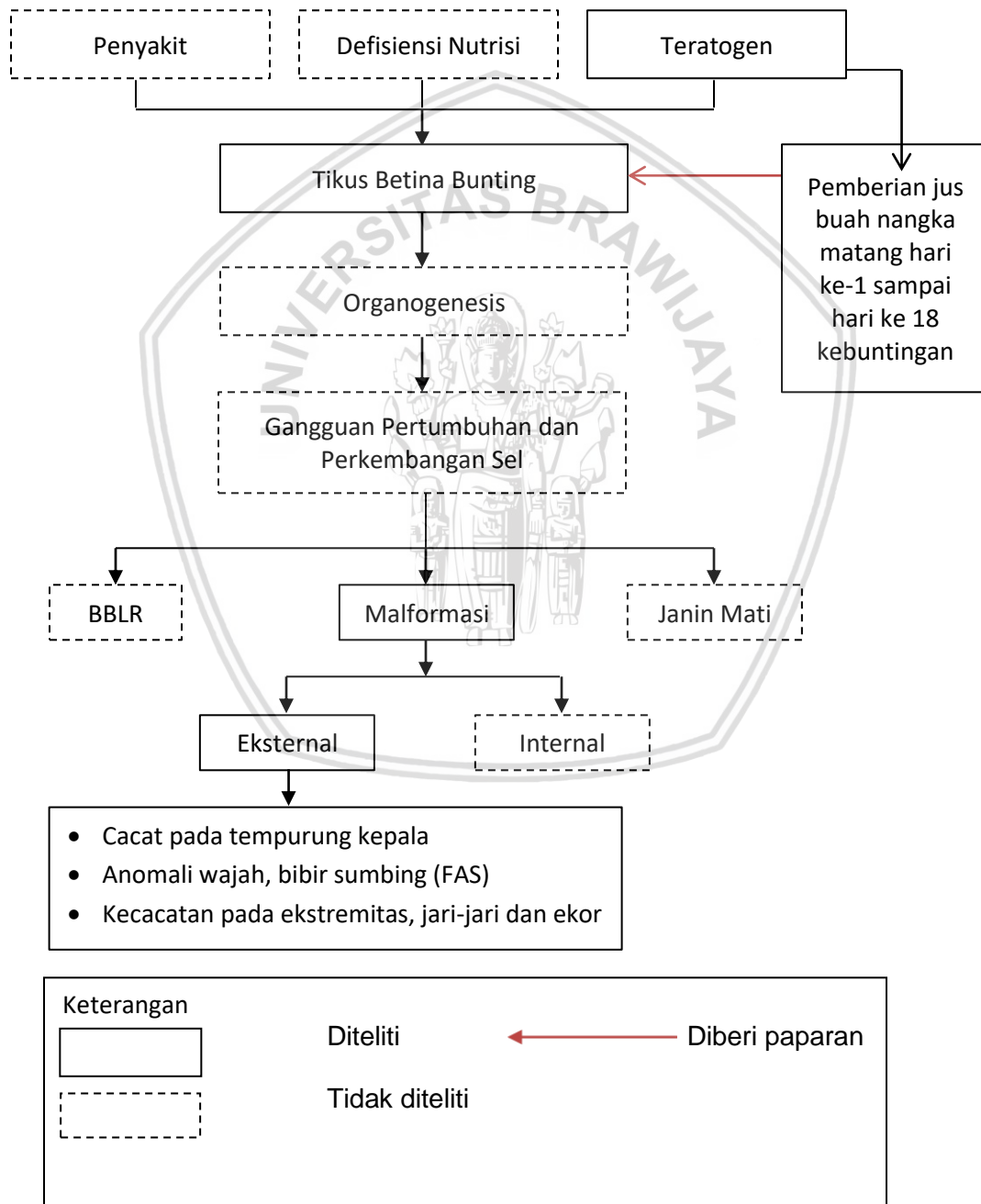
Tabel 2.3. Tahap Perkembangan Embrio (Theiler, Karl. 1989)



## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Konsep



Dalam penelitian ini Jus buah nangka matang mengandung alkohol yang merupakan salah satu teratogen yang dapat berpengaruh terhadap janin tikus. Dikarenakan pada masa ini akan mempengaruhi masa praimplantasi yaitu hari ke-1 sampai hari ke-4 dan masa organogenesis yaitu hari ke-6 sampai hari ke-16. Dimana masa organogenesis merupakan masa yang kritis untuk terjadinya gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Pada periode ini terjadi diferensiasi sel yang sangat intensif untuk membentuk organ-organ tubuh, sehingga fetus sangat peka terhadap zat teratogenik yang masuk.

Apabila sebelum pada fase organogenesis ini diberikan Jus buah nangka matang yang mengandung alkohol, yang pada prinsipnya mempunyai efek teratogenesis. Salah satunya dapat mengganggu proses pembentukan organ sehingga menyebabkan kecacatan pada janin apabila dipaparkan terus menerus.

Kecacatan yang dapat timbul dapat berupa kecacatan eksternal, dimana kelainan tersebut dapat dilihat saat diamati. Yang termasuk kecacatan pada struktur tubuh yang dapat terjadi diantaranya adalah kelainan pada tempurung kepala, anomali pada wajah, bibir sumbing, FAS, kecacatan pada ekstremitas, jari dan ekor pada hewan coba.

### 3.2 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian jus buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) matang dapat menyebabkan malformasi struktur tubuh pada janin tikus (*Rattus norvegicus*).

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain experimental murni dengan rancangan penelitian Post Test Only Control Group Desain yang membandingkan hasil yang didapat sesudah perlakuan (post test) dengan control.

#### 4.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus *Rattus norvegicus strain wistar* betina bunting dengan berat 150 - 200 gram sebanyak 20 ekor. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat, bulu tidak rontok dan bersih, lincah, bulu berwarna putih, dan tidak cacat.

Besar sampel ditentukan dengan menghitung banyak pengulangan. Banyak pengulangan adalah sebagai berikut:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

t: jumlah perlakuan, r: jumlah pengulangan

Pada penelitian ini  $t = 5$  sehingga jumlah pengulangan adalah:

$$(5-1)(r-1) \geq 15$$

$$r-1 \geq 15 : 4$$

$$r-1 \geq 3,75$$

$$r \geq 3,75 + 1$$

$$r \geq 4,75$$

Pada penelitian ini jumlah sampel tiap perlakuan adalah 5 ekor tikus, dan jumlah kelompok perlakuan tikus ada 4 sehingga penelitian ini membutuhkan 20 ekor tikus. Sampel penelitian dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan, yaitu:

1. Kontrol (P0): Kelompok tikus bunting yang diberikan pakan standar/normal
2. Perlakuan 1: Kelompok tikus bunting yang diberikan pakan standar dan jus nangka matang dengan dosis 0,85 ml/ekor/hari
3. Perlakuan 2: Kelompok tikus bunting yang diberikan pakan standar dan jus nangka matang dengan dosis 1,7 ml/ekor/hari
4. Perlakuan 3: Kelompok tikus bunting yang diberikan pakan standard dan jus nangka matang dengan dosis 3,4 ml/ekor/hari

#### **1.2.1. Kriteria Inklusi**

1. Tikus betina dengan berat 150-250 gram
2. Tikus dalam keadaan sehat ditandai dengan pergerakan yang aktif, tidak cacat, mata yang jernih dan bulu tebal yang berwarna putih
3. Usia tikus minimal 8 minggu
4. Bunting

#### **4.2.2 Kriteria Eksklusi**

- Tikus yang tidak mau makan saat penelitian berlangsung
- Tikus yang kondisinya menurun atau mati saat penelitian berlangsung
- Tikus yang melahirkan sebelum pembedahan dilakukan

#### **4.3. Variabel Penelitian**

- Variabel Bebas dalam penelitian ini adalah jus buah nangka matang

- Variable Tergantung dalam penelitian ini adalah kecacatan stuktur tubuh janin tikus

#### 4.4. Lokasi dan Waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Waktu yang diperlukan yaitu mulai November 2017 - Januari 2017

#### 4.5. Bahan dan Alat Penelitian

##### 4.5.1. Bahan Penelitian

1. Tikus bunting sejumlah 20 ekor dengan berat 150-250 gram
2. Jus buah nangka matang
3. Makanan hewan coba yaitu *pellet* dan minuman hewan coba yaitu air keran.

##### 4.5.2 Alat Penelitian

- a. Alat Pemeliharaan Hewan Coba
  1. Kandang tikus yang berupa box plastik berukuran p : 40 cm, t : 10 cm l: 15 cm, sebanyak 5 buah diisi dengan sekam dan ditutup dengan kawat kasa. Masing-masing kandang ditempati 5 tikus bunting.
  2. Tempat makan dan minum tikus
- b. Alat Pembedahan dan Pengambilan Janin Hewan Coba
  1. Handscoon
  2. Lapsi meja bedah menggunakan plastik
  3. Gunting bedah (scalpel): lurus panjang, lurus pendek dan bengkok.

4. Pinset, digunakan untuk memudahkan membedah dan memegang tikus
  5. Papan bedah, tempat fiksasi tikus yang akan dibedah
  6. Pins atau jarum pentul, untuk memfiksasi tikus yang akan dibedah.
- c. Alat pemberian jus buah nangka matang
1. Sonde yang dapat dimasukan ke dalam mulut sampai esophagus tikus
  2. Sduit 3 ml

#### 4.6. Definisi Operasional

No	Variable	Definisi	Satuan	Jenis Data
1	Buah Nangka Matang	Buah nangka matang adalah buah nangka yang sudah matang dari pohonnya dan sudah melalui proses fermentasi alami yaitu dengan didiamkan di dalam kulkas dalam suhu 4 derajat Celcius selama 3 hari.	Dosis (ml/ekor/hari)	Ratio
2	Jus Buah Nangka	Buah nangka matang yang dicampur dengan airnya lalu dihaluskan dengan perbandingan air lebih banyak daripada buahnya (2:1)	ml	
3	Tikus bunting	Tikus bunting adalah tikus betina yang telah dikawinkan dengan tikus jantan	Ekor	-



		dan memperlihatkan tanda-tanda kebuntingan, yaitu terdapat sumbat vaginal ( <i>vaginal plaque</i> ). Usia kebuntingan dihitung sebagai hari ke-1 pada saat muncul <i>vaginal plaque</i> sampai hari ke-20.		
4	Kadar alkohol buah nangka	Kadar alkohol dalam buah nangka matang didapat pada proses fermentasi atau didiamkan dalam lemari es pada hari ke 3	Persen	-
5	Malformasi	Kecacatan yang ada akibat perubahan bentuk atau fungsi pada masa pembentukan organ. Kecacatan yang ditimbulkan dari pemberian jus nangka matang ini berupa kecacatan pada tubuh yaitu anomali pada kepala, cacat kaki dan tangan, kelainan bentuk wajah, perkembangan kurang sempurna, atau tidak perkembangan. Untuk mengetahui ada tidaknya malformasi yang timbul,	Gagal terbentuk pada masa organogenesis, alat tubuh tidak lengkap	

		pada hari ke 19 dilakukan pembedahan pada tikus dikarenakan jika tikus melahirkan secara spontan dan terdapat fetus tikus yang cacat, induk tikus akan cenderung untuk memakan anaknya yang cacat		
--	--	---	--	--

#### 4.7. Prosedur penelitian

##### 4.7.1. Adaptasi Hewan Coba

Adaptasi hewan coba dilakukan selama 7 hari di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Selama proses adaptasi, semua kelompok tikus akan diberikan makan pellet dan minum air keran diberikan secara *ad libitum*.

##### 4.7.2. Perawatan Tikus

Tikus diadaptasikan selama tujuh hari dan diberi diet standar dengan pemberian makanan dan minuman secara *ad libitum*. Kandang terbuat dari wadah plastik, tahan gigitan, tidak mudah rusak sehingga hewan tidak mudah lepas. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi baik, cukup cahaya, tenang, tidak bising, kandang dibersihkan satu hari sekali. Ukuran sebuah sangkar p : 40 cm, t : 10 cm l: 15 cm. Setiap kandang berisi 5 ekor tikus bunting. Alas sangkar menggunakan sekam dan dilakukan penggantian sekam setiap 3 hari sekali (Mulyani dkk, 2016)

Pemeliharaan tikus putih meliputi kebersihan sangkar, kebersihan tikus putih itu sendiri serta kebersihan kandang. Kotoran hewan dibuang secara berkala dalam waktu yang tidak terlalu lama untuk menghindari penyakit dan bau. Pakan yang digunakan dalam pemeliharaan tikus putih adalah pellet (cetakan seperti pila atau berbentuk silinder). Pakan diberikan sebanyak 10% bobot badan, yaitu sekitar 12-20 gram/ekor/hari. Pakan diberikan pada pagi hari pada pukul 07.00 dan sore hari pada pukul 15.00. Air minum diberikan secara *ad libitum* (*semaunya*) dan pergantian air minum setiap hari pemberian pakan dan air minum. Air minum yang digunakan adalah air keran yang diberikan secara *ad libitum* yang dimasukkan dalam *nipple* yang diletakkan diatas sangkar (Widartini, 2013)

#### 4.7.3. Penghamilan Tikus

Sebelum melakukan proses penghamilan, tikus betina akan mengalami fase proestrus yang dapat diketahui dengan melakukan apusan vagina pada setiap tikus betina. Pengamatan apusan vagina kemudian diamati dengan ditemukannya sel epitel berinti yang dominan. Setelah fase proestrus, 12 jam kemudian tikus akan mengalami fase estrus atau fase birahi dari tikus betina. Fase estrus merupakan fase yang ditandai dengan penerimaan jantan oleh betina untuk berkopulasi, dimana fase ini berlangsung selama 12 jam. Folikel de graaf membesar dan menjadi matang serta ovum mengalami perubahan-perubahan kearah pematangan. Pada fase ini pengaruh kadar estrogen meningkat sehingga aktivitas hewan menjadi tinggi, telinganya selalu bergerak-gerak dan punggung lordosis.

Ovulasi hanya terjadi pada fase ini dan terjadi menjelang akhir siklus estrus. Pada fase ini 4 ekor tikus betina akan dikumpulkan (kopulasi) dalam satu kandang dengan 1 tikus jantan pada sore hari. Jika pada keesokan harinya vaginal plaque maka dinyatakan sebagai hari ke-0 masa bunting tikus. Kopulasi biasanya hanya terjadi pada 3 jam pertama fase estrus (Kumolosasi E, dkk, 2004; Akbar B, 2010)

#### **4.7.4. Pembuatan Jus Buah Nangka Matang**

Buah nangka matang yang sudah di fermentasi secara alami yang didiamkan di dalam lemari es selama 3 hari. Dihancurkan dan dicampur dengan air dari buah nangkanya, dengan perbandingan lebih banyak air buahnya dari pada dagingnya. Tekstur dari jus buah nangka matang harus encer, agar dapat masuk ke dalam sonde yang akan digunakan untuk pemberian jus buah nangka matang ke hewan coba.

#### **4.7.5. Pemberian jus Buah Nangka Matang pada Tikus**

Jus buah nangka matang diberikan mulai hari ke-1 sampai hari ke-18 kebuntingan satu kali sehari. Jus buah nangka matang dimasukkan dalam spuit 3 ml yang telah dipasang sonde, kemudian sonde dimasukkan peroral hingga mencapai esophagus tikus.

#### **4.7.6. Penentuan Dosis Jus Buah Nangka Matang**

Dosis jus buah nangka matang yang akan diberikan pada tikus mengacu pada konsumsi harian buah nangka pada manusia. Pada manusia konsumsi buah nangka perhari yaitu 400 gram, sementara pada jurnal penelitian didapat dosis yang berpengaruh terhadap janin adalah 12

g/hari. Dosis tersebut di korelasikan dengan berat badan tikus 200 g, sehingga jika di konversikan ke tikus menjadi 8 gram.

$$0,96 = 0,025$$

$$X = 12$$

$$0.025x = 11,52$$

$X = 460,8$  ml (dosis nangka untuk manusia yang dapat menimbulkan malformasi pada janin)

Dosis dikonversikan pada tikus

$$460,8 \text{ gram} \times 0,0018 = 0,829$$

$$= 0,85 \text{ ml (dosis untuk tikus)}$$

Penentuan dosis berdasarkan deret ukur adalah sebagai berikut (Harmita, 2008):

$$\text{Rumus: } Y_N: Y_1 \times R^{N-1}$$

$Y_N$ : Dosis ke-n

$N$ : Kelompok ke-

$R$ : Faktor geometris  $\neq 0$  atau 1 kelipatan dosis. Diketahui dalam perhitungan ini faktor geometrisnya adalah 2

Ditentukan dosis I = 8,5 g/ekor/hari = 0,85 ml/ekor/hari

Maka dosis II

$$Y_2 = 8,5 \times 2^{2-1}$$

$$= 17 \text{ g/ekor/hari} = 1,7 \text{ ml/ekor/hari}$$

Dosis III

$$Y_3 = 8,5 \times 2^{3-1}$$

$$= 8,5 \times 2^2$$

$$= 34 \text{ g/ekor/hari} = 3,4 \text{ ml/ekor/hari}$$

Maka dosis jus buah nangka matang yang akan diberikan ke tikus sebesar 0,85 ml/ekor/hari, 1,7 ml/ekor/hari dan 3,4 ml/ekor/hari.

#### **4.7.7. Prosedur Pengukuran Kadar Alkohol pada Buah Nangka matang**

Pengambilan data dilakukan setelah 3 hari buah nangka di fermentasi atau disimpan di lemari es. Menurut Sari et al. (2008) dalam Azizah dkk (2012), menyatakan bahwa waktu lamanya fermentasi yang paling optimal untuk pembuatan bioethanol yaitu selama 3 hari. Jika fermentasi dilakukan lebih dari 3 hari dalam suhu 4 derajat Celcius, maka kadar alkohol dapat berkurang. Berkurangnya kadar alkohol tersebut disebabkan Karena alkohol telah dikonversi menjadi senyawa lain, misalnya ester.

Proses pengukuran kadar alkohol pada buah nangka matang dilakukan di Laboratorium Kimia Analisis Instrumentasi Politeknik Negeri Malang Hasil dari pengecekan kadar alkohol di buah dan air nangka dalam 4 gram daging buah nangka matang mengandung alkohol 0,24% dan di dalam 0,9 gram air buah nangka matang mengandung alkohol 0,58%.

#### **4.7.8. Prosedur Pembedahan dan Pengambilan Janin Tikus**

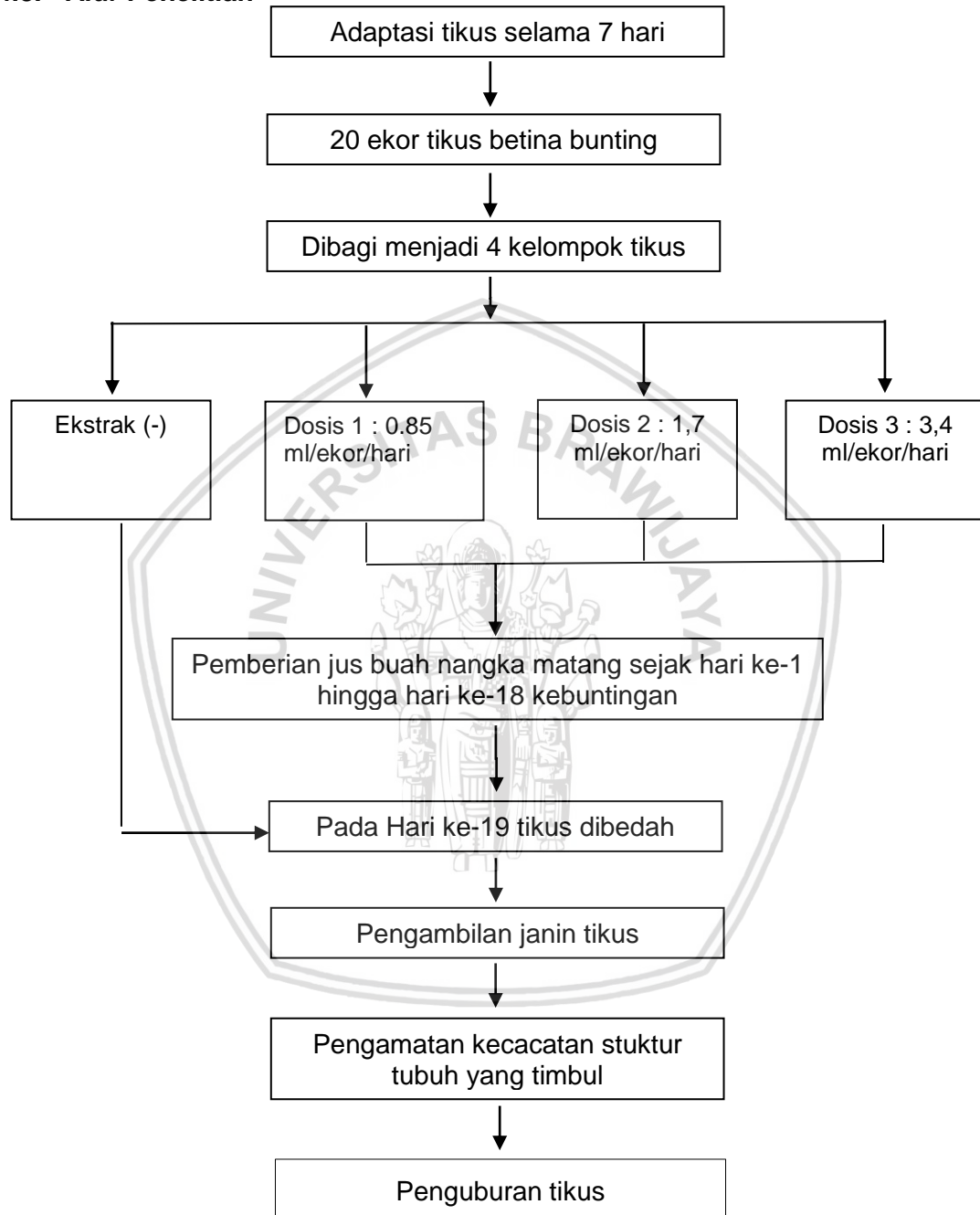
Pada hari ke-19 tikus bunting dibunuh dengan menyuntikkan dengan menggunakan ketamin terlebih dahulu lalu menunggu tikus sampai mati , kemudian tikus dibedah (Samsuria, 2009). Posisikan tikus pada papan bedah menggunakan pins. Pastikan tubuh tikus terfiksasi dengan baik pada papan sehingga memudahkan tahap pembedahan. Pembedahan dimulai



dari bagian perut ataupun uterus menggunakan gunting bengkok. Setelah pembedahan kemudian pisahkan janin tikus dari plasenta dan ambil janin tikus untuk dilakukan pengamatan pada kecacatan stuktur tubuhnya.

Proses sanitasi, masukkan semua sisa organ tikus yang tidak terpakai ke dalam kantong plastik. Tutup rapat kantong plastik dan pastikan tidak ada bau yang keluar dari plastik. Serahkan kantong plastik berisi sisa organ ke kandang tikus bagian Farmakologi dan Toksikologi untuk dilakukan insinerasi. Sampah lain berupa plastik, kertas, dll yang tidak berhubungan dengan organ dibuang dalam kantong plastik tersendiri. Bersihkan area kerja sisa pembedahan dengan sabun dan jika perlu semprot dengan alkohol. Pastikan area kerja kembali bersih, bebas dari kotoran sisa pembedahan.

#### 4.8. Alur Penelitian



#### 4.9. Analisis Data

Data yang didapat dari hasil pengamatan kecacatan stuktur tubuh janin tikus, akan dianalisa dengan bantuan program *SPSS 12.0 for windows* dengan tingkat signifikan 0,05 ( $p < 0,05$ ) menggunakan analisis varian (ANOVA) menggunakan uji One Way Anova. Untuk melakukan uji One Way Anova, maka kita melakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Uji normalitas digunakan untuk menguji normalitas sebaran data sampel. Dalam penelitian ini, uji normalitas yang digunakan adalah Shapiro-Wilk Karena jumlah sampel ( $n$ )  $< 50$ . Syarat lain dilakukannya uji One Way Anova adalah uji homogenitas. Uji homogenitas ini bertujuan untuk membuktikan bahwa sampel memiliki kondisi yang sama (homogen).

Berdasarkan hasil pengujian normalitas dan homogenitas di atas, menunjukkan bahwa data memenuhi syarat (normal dan homogen) sehingga pengujian dapat dilakukan dengan menggunakan uji One Way Anova. Uji One Way Anova merupakan uji parametrik yang digunakan untuk menilai pengaruh dari variable independen terhadap variable dependen secara bersama-sama.

Post Hoc Test bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari uji Anova. Uji Post Hoc yang digunakan adalah uji Tukey HSD dengan tingkat signifikansi 95% ( $p < 0,05$ ).

Menggunakan Uji Statistika deskriptif apabila data yang ditemukan tidak ditemukan perbedaan. Uji statistik bertujuan hanya memberikan informasi mengenai data yang dipunyai dan sama sekali tidak menarik inferensia atau kesimpulan apapun. Dengan Statistika deskriptif, kumpulan data yang

diperoleh akan tersaji dengan ringkas dan rapi serta dapat memberikan informasi inti dari kumpulan data yang ada. Statistika deskriptif hanya melihat gambaran secara umum dari data yang didapatkan. Statistika deskriptif berusaha menjelaskan atau menggambarkan berbagai karakteristik data, seperti berapa reratanya, seberapa jauh data bervariasi dari reratanya, berapa median data dan sebagainya.



## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat bahwa pemberian jus buah nangka matang berpengaruh terhadap kejadian malformasi stuktur tubuh pada janin tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*). Penelitian ini dilaksanakan menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorik pada hewan coba tikus putih dengan menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Grup* design pada 20 ekor tikus bunting, dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus bunting, dengan 1 kelompok sebagai kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan pemberian jus buah nangka matang dengan dosis 0,85 ml/ekor/hari, 1,7 ml/ekor/hari, dan 3,4 ml/ekor/hari pada kebuntingan hari ke 1 sampai hari ke 19. Selanjutnya, setelah pemberian jus buah nangka matang pada kebuntingan hari ke-20 dilakukan pembedahan histerektomi, kemudian dilakukan pengamatan kejadian malformasi stuktur tubuh pada janin tikus. Kriteria malformasi pada janin tikus diantaranya yaitu cacat kepala (tempurung kepala), bibir sumbing, pada bagian kaki tikus dan jari-jari, serta ekor, selain itu juga melihat jumlah janin pada tiap kelompok.

Tabel 5.1 Pengaruh Jus Buah Nangka Matang Terhadap malformasi janin

Perlakuan	Jumlah Induk	Jumlah Janin	Jumlah Janin Cacat	Jumlah Janin Tidak Cacat
K	5	45	0	45
P1	5	48	0	48
P2	5	36	0	36
P3	5	48	0	48

Tabel 5.2 Pengaruh Jus Buah Nangka Matang Terhadap Jumlah Janin

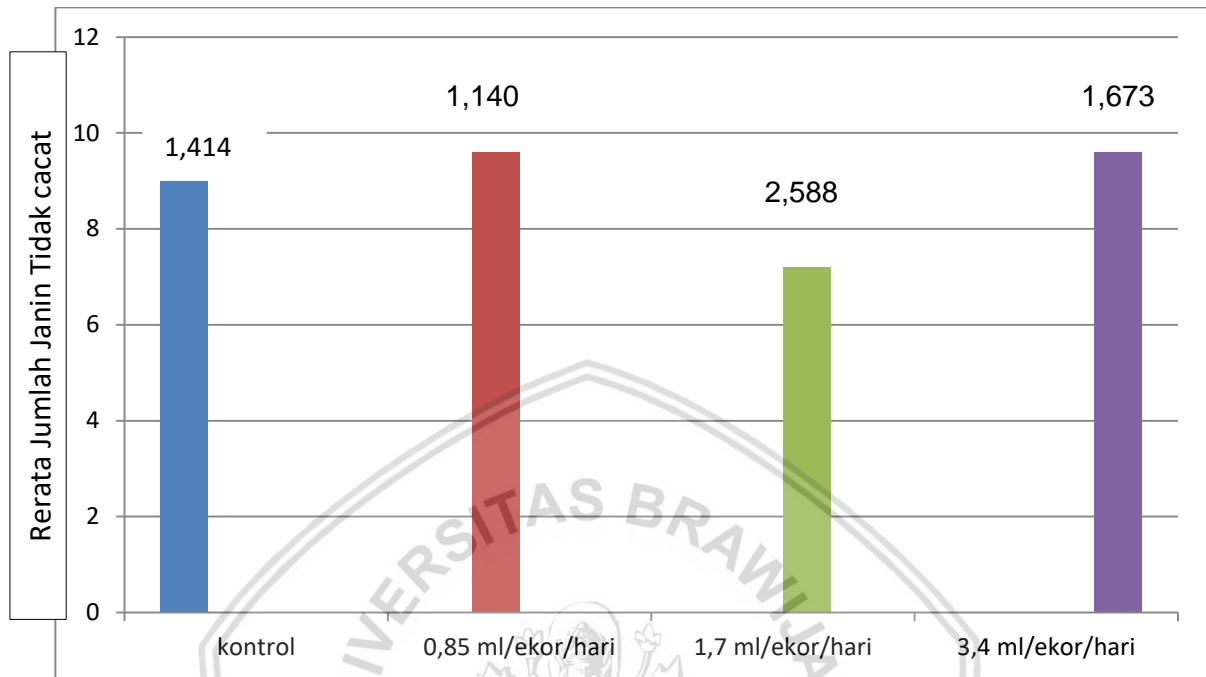
Perlakuan	Jumlah Induk	Jumlah Janin Tidak Cacat
		Mean $\pm$ SD
K	5	9,00 $\pm$ 1,414
P1	5	9,60 $\pm$ 1,140
P2	5	7,20 $\pm$ 2,588
P3	5	9,60 $\pm$ 1,673

Keterangan:

- K : Kelompok kontrol
- P1 : Kelompok perlakuan jus buah nangka matang 0,85 ml/ekor/hari
- P2 : Kelompok perlakuan jus buah nangka matang 1,7 ml/ekor/hari
- P3 : Kelompok perlakuan jus buah nangka matang 3,4 ml/ekor/hari

Berdasarkan Tabel 5.1 dan 5.2 menunjukkan bahwa pada setiap kelompok tidak ada janin yang mengalami malformasi struktur tubuh. Jumlah janin tikus terendah didapatkan pada kelompok dosis 1,7 ml/ekor/hari, sedangkan jumlah janin tikus tertinggi didapatkan pada kelompok dosis 0,85 ml/ekor/hari dan dosis 3,4ml/ekor/hari. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tikus bunting yang diberi jus buah nangka matang sampai dosis 3,4 ml/ekor/hari tidak ada yang mengalami malformasi struktur tubuh.

Selanjutnya dari data tersebut dibuat grafik untuk melihat persebaran data jumlah janin pada empat kelompok perlakuan yang berbeda, dihasilkan grafik sebagai berikut (gambar 5.2)



Gambar 5.1 Rerata Jumlah Janin Tikus

## 5.2. ANALISIS DATA

Uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah Statistika deskriptif. Merupakan metode-metode yang berkaitan dengan pengumpulan dan penyajian suatu gugus data sehingga memberikan informasi yang berguna. Statistika deskriptif hanya memberikan informasi mengenai data yang dipunyai dan sama sekali tidak menarik inferensia atau kesimpulan apapun. Dengan Statistika deskriptif, kumpulan data yang diperoleh akan tersaji dengan ringkas dan rapi serta dapat memberikan informasi inti dari kumpulan data yang ada. Statistika deskriptif adalah bagian dari ilmu statistika yang hanya mengolah, menyajikan data tanpa mengambil keputusan untuk populasi. Dengan kata lain hanya melihat gambaran secara umum dari data yang didapatkan. Statistika deskriptif berusaha menjelaskan atau menggambarkan berbagai karakteristik data, seperti



berapa reratanya, seberapa jauh data bervariasi dari reratanya, berapa median data dan sebagainya.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

Penelitian ini diuraikan dalam bentuk statistik deskriptif. Statistik deskriptif melihat gambaran secara umum dari data yang didapatkan serta menjelaskan atau menggambarkan berbagai karakteristik data. Karakteristik data yang diambil seperti berapa reratanya, seberapa jauh data bervariasi dari reratanya, berapa median data dan sebagainya. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat kecacatan pada janin tikus yang telah diberi jus buah nangka matang. Sehingga dapat disimpulkan bahwa jus buah nangka sampai dengan dosis 3,4 ml/ekor/hari yang diberikan selama kehamilan tidak mempunyai pengaruh yang nyata terhadap terjadinya malformasi struktur tubuh pada janin tikus. Sehingga pada penelitian ini, dapat dinyatakan bahwa jus buah nangka matang yang diberikan selama kehamilan dalam penelitian ini relatif aman. Walaupun hasil penelitian tidak menunjukkan efek teratogenik terhadap malformasi struktur tubuh, namun tidak menutup kemungkinan terjadinya abnormalitas interna pada janin dari induk yang diberikan jus buah nangka matang selama kehamilan karena pada penelitian ini hanya mengamati jenis kecacatan struktur tubuh yang terjadi pada janin tikus.

Penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo dkk tentang penetapan kadar alkohol pada buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk.*) berdasarkan lama penyimpanan. Memperoleh hasil sebagai berikut, hari 1 adalah 6,398%; hari 2 adalah 7,148%; hari 3 adalah 24,322%; hari 4 adalah 17,614%; dan hari 5 adalah 22,284%. Jumlah rerata kadar alkohol tertinggi pada buah nangka yaitu sebesar 24,322%, setelah disimpan selama 3 hari dalam suhu rendah (pendinginan) (Prasetyo, 2015).

Sedangkan melalui uji kadar alkohol buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk*) yang sudah matang dan difermentasi secara alami didalam lemari pendingin selama 3 hari didapatkan hasil dari Laboratorium Kimia Analisis Instrumen Di Politeknik Negeri Malang, kadar etanol yang didapatkan dari buah nangka matang sebanyak 0,24%, sedangkan pada air nangka etanol yang didapat sebanyak 0.58%. Walaupun penelitian ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh prasetyo dkk, ternyata setelah diuji hasil etanol yang didapatkan kadar yang jauh lebih rendah dari referensi tersebut. Hal tersebut mungkin dapat disebabkan karena varietas buah dan perbedaan tingkat kematangan buah nangka yang berbeda-beda. Sehingga dapat mempengaruhi kadar etanol yang terdapat pada buah nangka.

Goldfrank dkk melaporkan bahwa buah-buahan dapat menjadi salah satu bahan pembuatan alkohol. Gula alami terdapat di dalam buah-buahan, seperti buah *berries*, biji bijian yang meragi, kemudian difermentasi menghasilkan bir dan *wine* (Goldfrank, 2006). Dampak yang dihasilkan pada manusia dan janin hewan coba dapat berupa FAS (*Fetal Alcohol Syndrome*), dimana kriteria FAS meliputi gangguan pertumbuhan seperti tinggi dan berat badan dibawah rerata normal, fitur wajah spesifik dari mata dan bibir, menyebabkan kerusakan otak yang permanen. Alkohol adalah teratogen yang mampu secara langsung menginduksi kelainan selama prenatal yang dapat mengakibatkan cacat (Smith, 1997). Dalam istilah umum, "alkohol" biasanya adalah etanol atau grain alkohol. Etanol dapat dibuat dari fermentasi buah atau gandum yang difermentasikan dengan ragi. Etanol sangat umum digunakan sebagai campuran pada bahan makanan dan minuman, dan telah dibuat oleh manusia selama ribuan tahun. Secara alami etanol dapat terbentuk didalam buah-buahan yang sudah masak

seperti durian dan nangka (Susilowati,2011). Etanol dapat mempengaruhi sejumlah sistem pada ibu hamil. Sistem yang dapat dipengaruhi oleh paparan etanol yaitu termasuk sistem endokrin ibu dan janin, ekspresi protein, dan perkembangbiakan sel dan fungsi. Dengan demikian kemungkinan etanol bekerja melalui lebih dari satu mekanisme (Franklin, 2005).

Buah nangka juga mengandung alkohol jenis etanol yang sama dengan buah berries dan didapatkan dari fermentasi gula alami dalam buah nangka. Janin dapat terpapar teratogen karena etanol bebas melintasi plasenta, pemindahan suatu zat dari induk ke janin dapat terjadi melalui difusi sederhana (fasilitasi), transport aktif, pinositosis, transport oleh pasangan ion filtrasi atau konvektif, dan difusi pasif. Adapun suatu zat yang berakibat pada kecacatan selama kebuntingan berhubungan erat dengan perkembangan fetus pada saat pemaparan senyawa kimia yang bersangkutan yaitu pada tahap praimplantasi, organogenesis, dan histogenesis serta pematangan fungsional. Akan tetapi pada penelitian ini tidak didapatkan kelainan atau kecacatan yang terjadi pada janin hewan coba. Cunningham, 2001 melaporkan bahwa tidak semua ibu hamil yang mengkonsumsi alkohol mengalami FAS. Walaupun dijelaskan juga bahwa terjadinya FAS sangat berkaitan dengan dosis alkohol yang dikonsumsi selama kehamilan (Cunningham, 2001).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan jumlah janin tikus justru hanya terjadi pada dosis II (36 ekor), sedangkan pada dosis I dan III jumlahnya sama (48 ekor) dan tidak berbeda jauh dengan jumlah janin pada kontrol. Diduga pada penelitian ini khususnya dosis II, pemaparan jus buah nangka matang terjadi pada tahap praimplantasi yang mengakibatkan kematian embrio. Hal tersebut selanjutnya akan menyebabkan direabsorpsi (peristiwa

penyerapan kembali) oleh induknya. Apabila ada teratogen yang mengganggu embrio pada stadium praimplantasi, maka pengaruhnya ialah semua atau sebagian besar sel-sel embrio akan rusak dan berakhir dengan kematian embrio.

Proses resorpsi embrio terdiri dari empat tahap: pertama, hasil konsepsi menunjukkan retardasi pertumbuhan. Kedua pengamatan terjadinya bradikardi dan edema perikardial. Ketiga, perkembangan pada embrio berhenti dan menyebabkan kematian, lalu selanjutnya sisa-sisa dari embrio diserap oleh sel imun induknya. Pada usia gestasi awal (hari ke 7 dan 8), terdapat retardasi pertumbuhan ditandai oleh rongga embrio yang berukuran kecil. Embrio dan selaputnya mengalami kerusakan bahkan tidak berkembang sama sekali. Mengakibatkan cairan embrio meningkat dalam satu sampai dua hari, embrio dan rongganya hilang dan ditransformasikan menjadi jaringan yang dikelilingi cairan. Pada tahap selanjutnya (hari ke 9-11) embrio rawan teresorpsi, perkembangan janin tersebut terlambat satu hari jika dibandingkan dengan janin yang normal.

Sehingga menunjukkan terjadinya bradikardi dan akhirnya mengalami penghentian detak jantung. Pada pengamatan Histologi menunjukkan sel tersebut mengalami apoptosis pada embrio sementara plasenta masih ada utuh. Pada proses penyerapan selanjutnya, selaput embrio diserap oleh induknya (*Flores et al*, 2014). Sehingga dapat diduga bahwa pada penelitian ini jus buah nangka matang bekerja di fase pra implantasi. Jika gangguan terjadi pada tahap organogenesis dapat mengakibatkan janin mengalami kecacatan fisik.

Pada dosis III tidak mengalami penurunan jumlah, diduga disebabkan karena pada dosis III, janin tikus mengalami toleransi obat yang disebut

tachyphylaxis. Tachyphylaxis merupakan toleransi yang timbul dengan pesat sekali, bila obat diulangi dalam waktu singkat. Pada penelitian ini, beberapa tikus yang tidak bunting dalam kelompok dosis III dilakukan pengawinan ulang dan diberikan dosis yang sama dalam 1 minggu setelah pemberian yang pertama. Sehingga diduga bahwa pada kelompok dosis III mengalami toleransi obat yang disebut Tachyphylaxis, dimana dampak dari dosis tersebut tidak menurunkan jumlah janin. Namun untuk lebih jelasnya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membedakan tahap-tahap perkembangan tikus bunting, serta lebih lanjut mengenai penyebab hanya dosis II yang berpengaruh terhadap penurunan jumlah janin.

Kekurangan dalam penelitian ini adalah tidak mengamati dan membahas abnormalitas interna janin yang terjadi dari pemberian dosis jus buah nangka matang serta tidak dilakukan pemberian jus buah nangka matang secara bertahap pada fase kehamilan di setiap kelompok agar dapat diketahui pengaruh pemberian buah nangka matang di setiap fase kehamilan. Penelitian tentang uji teratogenik pada jus buah nangka matang ini merupakan penelitian awal yang dapat dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya agar keterbatasan yang terdapat dalam penelitian ini dapat dilengkapi dan memberikan hasil yang lebih baik. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat membantu ibu hamil dan juga tenaga kesehatan lain untuk mendapatkan informasi terkait konsumsi buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk.*) pada ibu hamil sehingga dapat menghindari dampak buruk yang terjadi dan menjadi rambu-rambu penggunaan yang aman. Serta kurangnya penelitian pada masyarakat yang tidak memiliki kulkas sehingga perlu dilakukan pengukuran kadar alkohol pada buah nangka

yang didiamkan pada suhu ruang, dan dilihat apakah memiliki efek pada terjadinya malformasi atau efek yang hampir sama dengan penelitian ini







## BAB 7

### PENUTUP

#### 7.1. KESIMPULAN

Jus buah nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk.*) matang dosis I (0,85 ml/ekor/hari), II (1,7 ml/ekor/hari), III (3,4 ml/ekor/hari) tidak berpengaruh terhadap terjadinya malformasi stuktur tubuh pada janin tikus (*Rattus norvegicus strain wistar*)

#### 7.2. SARAN

##### 7.2.1. Bagi Tenaga Kesehatan

Salah satu peran dari tenaga kesehatan adalah memberikan informasi kesehatan kepada masyarakat, sehingga diharapkan tenaga kesehatan dapat menyampaikan hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian jus buah nangka matang selama kehamilan kepada masyarakat terutama ibu hamil bahwa pada dosis samapi belum menyebabkan terjadinya malformasi stuktur tubuh pada hewan coba, akan tetapi masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang abnormalitas interna yang mungkin terjadi dan pengaruh pada dosis yang lebih tinggi dari penelitian ini.

##### 7.2.2. Bagi Masyarakat

Masyarakat khususnya ibu hamil terutama pada fase awal kehamilan diharapkan untuk waspada dan menjadi rambu-rambu dalam mengkonsumsi buah nangka matang atau yang sudah 3 hari disimpan dalam lemari pendingin dan olahan buah nangka untuk tidak

berlebihan mengkonsumsi sehingga dapat meminimalisir dampak yang mungkin buruk pada janin apabila dikonsumsi secara berlebihan.

### 7.2.3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Pengembangan ilmu pengetahuan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap peningkatan dosis jus buah nangka matang yang diberikan pada selama kehamilan secara lebih lanjut yang kemungkinan berefek negatif bagi ibu hamil.
2. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai pengaruh jus buah nangka matang dengan variabel yang lebih mendalam dan spesifik.
3. Dapat dilakukan penelitian yang lebih lanjut terhadap pengaruh jus buah nangka matang dengan pemberian secara bertahap dengan durasi paparan yang tepat pada fase kehamilan agar dapat diketahui pengaruh pemberian jus buah nangka matang di setiap fase kehamilan.
4. Perlu dibuat kelompok perlakuan yang dibiarkan lahir hidup sampai usia tertentu dan dilakukan uji kemampuan mentalnya serta dapat diamati tumbuh kembangnya dibandingkan dengan kelompok kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press.
- Angarini, Dinar. 2013. *Pantangan Makan Ibu Hamil dan Pasca Melahirkan di Desa Bongkot Kecamatan Peterongan Kabupaten Jombang*. Surabaya: Univ.Airlangga.
- Anwar, dkk.2015.*Pemanfaatan buah nangka bubuk (Artocarpus Heterophyllus) untuk pembuatan alkohol dengan cara fermentasi*.Gorontalo: Univ. Negeri Gorontalo
- Azizah, N, dkk. 2012. *Pengaruh Lama Fermentasi Terhadap Kadar Alkohol, pH, dan Produksi Gas Pada Proses Fermentasi Bioetanol Dari Whey Dengan Substitusi Kulit Nanas*. Research Note. Jurnal Teknologi Aplikasi Pangan
- Badan POM. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo*.Jakarta: Badan POM Republik Indonesia.
- Baliga, M S.etc. 2011.*Phytochemistry, nutritional and pharmacological properties of Artocarpus heterophyllus Lam (jackfruit): A review* Ed.44. Elsevier.
- Cunningham. 2001. *William Obstetrics 21st edition*. New York. McGraw-Hill Companies, Inc. 281-283,690-692,695-696,700- 701, 714-717.
- Darmina dkk. 2016. *Pola Makan Dan Pola Pencarian PengobatanIbu Hamil Dalam Persepsi BudayaSuku Muna Kabupaten Muna*.Kendari: Jurnal Kesehatan Masyarakat, Universitas Halu Oleo.
- Dewi dkk. 2012. *Asuhan Kehamilan untuk kebidanan*. Jakarta: Salemba Medika
- Fachruddin,L.,2002. *Membuat Aneka Sari Buah*.Kansius.Yogyakarta
- Fernandez N, dkk. *Association between Maternal Prenatal Vitamin Use and Congenital Abnormalities of The GenitourinaryTract in A Developing Country*.*Journal of Pediatric Urology*. 2011(disitasi: 10 Desember 2012); 7(5):121-26.
- Fletcher, T.F. dan Weber, A.F., 2013, *Veterinary Developmental Anatomy (Veterinary Embryology)*. University of Minnesota.

- Flores, et al. 2014. *Early Detection And Staging Of Spontaneous Embryo Resorption By Ultrasound Biomicroscopy In Murine Pregnancy*. Journal of Reproductive Biology and Endocrinology.
- Franklin, T. J. & G. A. Snow., 2005, *Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action, 6th Edition*, England, Springer Science and Business Media, Inc.
- Goldfrank, R. Et al. 2006. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Edisi: 8. McGraw-Hill. New York.
- Harmita dan Radji, M. 2008. *Kepekaan Terhadap Antibiotik*. Dalam: Buku Ajar Analisis Hayati, Ed.3, 1-5. Jakarta: EGC.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2008. *Buku Ajar Respirologi anak, edisi pertama*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Indrasanto, E., Effendi, S.H., 2006. *Pendekatan diagnosis kelainan bawaan menurut klasifikasi European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT)*. Dalam: Buku Ajar Neonatologi. Edisi Pertama. Jakarta: Badan Penerbit IDAI, 2008, 41-70.
- Kamer M, Dilek G, Aydan K, Faik S, Nur O. 2009. *The incidence of congenital malformations in children with cancer*. The Turkish Journal of Pediatrics. [disitasi 2012 Nov 7] 51: 444-52. Diunduh dari [www.turkishjournalpediatrics.org](http://www.turkishjournalpediatrics.org)
- Krinke GJ. 2000. *The Laboratory Rat*. San Diego CA: Academic Press.
- Kumar A, Fausto A, Robbins C. 2009. *Pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; p.1284-288.
- Kumolosasi, Endang, Andreanus A. Soemardji, Komar Ruslan W., Hasti Y. 2004. Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Kulit Batang Pule (*Alstonia scholaris* R. Br) Pada Tikus Wistar. Farmasi, FMIPA Institut Teknologi Bandung. Jurnal Matematika dan Sains, vol.9, hh 223-227
- Larasaty W. 2013. *Uji Antifertilitas Jus Etil Asetat Biji Jarak Pagar Pada Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Galur Sprague Dawley Secara In Vivo [Skripsi]*. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Maidartati, Parsaulian Priska. 2015. *Gambaran Pengetahuan Ibu Hamil Trimester I Tentang Pengaruh Rokok Terhadap Tumbuh Kembang Janin Di Poli Kandungan RSUD Kota Bandung*. Jurnal Ilmu Keperawatan. Volume III, No. 1. Universitas BSI Bandung.

- Manuaba I. A. C., I. B. G. Fajar M., dan I. B. G. Manuaba, 2012, *Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan dan KB untuk Pendidikan Bidan Edisi 2*, Jakarta: EGC.
- Manuaba, dkk.2001.*Kapita Selekta Penatalaksanaan Rutin Obstetri Ginekologi dan KB*. Jakarta:EGC.
- Manuaba, dkk.2007.*Pengantar Kuliah Obstetri*. Jakarta:EGC
- Mariscal, et al. 2006. Pattern of Alcohol Consumption During Pregnancy and Risk for Low Birth Weight. Vol 16. Elsevier
- Martinez-Friaz et al, 2004. *Risk for Congenital Anomalies Associated with Different Sporadic and Daily Doses of Alcohol Consumption during Pregnancy: A Case-Control Study*. Birth Defects Research (Part A) 70:194–200
- Megasari, Miratu dkk. 2015.*Panduan Asuhan Kebidanan I. Ed 1*.Yogyakarta:Deepublish
- Muin J, Dana F, Levy M, David E. 1998. *Human teratogen, prenatal mortality, and selection bias. American Journal of Epidemiology*. [disitasi 2012 nov 13] 130(2): 361-70. Diunduh dari: [aje.oxfordjournals.org](http://aje.oxfordjournals.org).
- Mulyani, dkk. 2016. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Belut (Monopterus albus) pada Penyembuhan Luka bakar Tikus Putih Jantan Sprague-Dawley*. Jurnal Sains Farmasi & Klinis 2(2) 191-194; Ikatan Apoteker Indonesia; Sumatra Barat
- Nursyah, D.A. 2012. *Gambaran Siklus Estrus Tikus Putih (Rattus norvegicus) Ovariectomi Yang Diberi Tepung Daging Teripang (Holothuria scabra)*. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor (Skripsi).
- Prasetyo, Andina, D.2015. *Penetapan kadar alkohol pada buah nangka (Artocarpus heterophyllus lamk.) berdasarkan lama penyimpanan pada lemari es*. Surabaya : UMSurabaya Reposeitory.
- Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2008. *Efek teratogenik — dismorfogenik masalah akibat penggunaan obat dalam kehamilan*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Rima I. 2007. *Tata laksana infeksi intrauterin [thesis]*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Rochebrochard ED, Patrick T. 2002. *Paternal age and maternal age risk factor for miscarriage; results of a multicentre European study*. Human Reproduction: 17(6): 1649-56.



- Rukmana. R.1997.*Budi Daya Nangka*.Yogyakarta:Kanisius
- Sadler, T. W. 2000. *Embriologi kedokteran Langman. 7th ed.* Jakarta: EGC. p. 404.
- Sadler, T. W. 2012. *Langman's Medical Embryology*. Edisi Kesepuluh. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Saifuddin. 2010. *Metode Penelitian*.Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Samsuria, 2009. *Efek Asap Rokok Pada Tikus (Rattus norvegikus) Bunting Terhadap Tampilan Fisiologis Induk dan Anaknya Setelah Dilahirkan*. Tesis. Institut Pertanian Bogor. Bogor. Hal 18-20
- Sjahfirdi L ,dkk. 2013. *Penenmatangn Kadar Stres Sapi Menggunakan Fourier Transform Infrared (FTIR) : Studi awal pembuatan detektor stres*. Jurnal Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada : Yogyakarta.
- Smith, AL. 1997. *Oxford dictionary of biochemistry and molecular biology*. Oxford University Press. Oxford
- Sunarjono, Hendro. 2008. *Berkebun 21 Jenis Tanaman Buah*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI). 2012. *Prevalensi kematian Janin*. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- Suryobuwono, A., Reni K., Aini SH, Uci S., 2005, *Buah Segala Musim*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 26.
- Susilowati. 2010. *Efek Kemopreventif Jus Metanol Kulit Kayu Nangka (Artocarpus heterophylla Imk.) Pada Karsinogenesis Kanker Payudara Tikus Betina Yang Diinduksi Dmba. Skripsi tidak diterbitkan*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Suyanti. 2010. *Panduan Mengolah 20 Jenis Buah*. Penebar Swadaya. Jakarta
- Syamsuhidayat, S.S dan Hutapea, J.R, 1991, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, edisi kedua, Jakarta, Departemen Kesehatan RI.
- Theiler, Karl. 1989. *The House Mouse: Atlas Of Embryonic Development*. USA: ISBN.
- Tootoonochi, P., 2003. *Easily Identifiable Congenital Anomalies Prevalence and Risk Factors*. Acta Medica Iranica 41(1):15-19
- USDA. National Nutrient Data Base for Standard. 2014. *Basic Report 20649, Tapioca, pearl, dry*. The national Agriculatural Library.



Widiartini et al. 2013. *Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (Rattus norvegicus) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium*. Fakultas Peternakan dan Pertanian; Universitas Diponegoro

WHO. 2010. *Infant Mortality*. World Health Organization

Yuli K. 2006. Faktor – faktor risiko yang berpengaruh terhadap persalinan dengan tindakan (studi kasus di RS dr.Moerwadi Surakarta). Surakarta

